

Essaydali

DE TUNISIE



1968 - 2018
50^{ème} Anniversaire de la
Société des Sciences Pharmaceutiques
de Tunisie

Dans ce numéro :

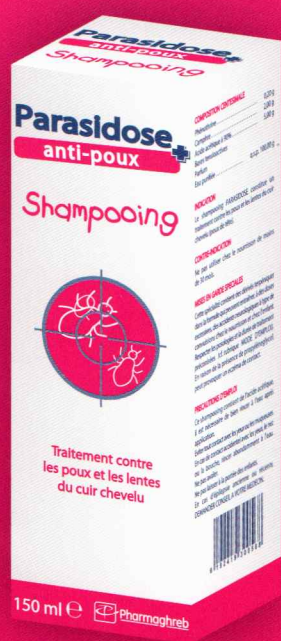
**Etude des éléments traces
dans la maladie d'Alzheimer**

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

N° 148 - SEPTEMBRE 2018

PARASIDOSE®



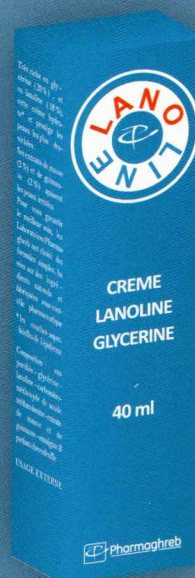
PEROX®



Crème Décontractante®



LANOLINE®



Pharmaghreb

La qualité pour la Santé



Essaydali

DE TUNISIE

REVUE TRIMESTRIELLE DE LA SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

FONDATEUR : Mohamed Moncef Zmerli
DIRECTEUR RESPONSABLE : Zeineb Krichen

SOCIÉTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Présidents Honoraires

Radhi Jazi
Moncef Zmerli
Kamel Boukef
Amor Toumi

Président

Chadlia Fendri

Vice-Président

Radhi Darghouth

Secrétaire Général

Senda Bahri

Secrétaire Adjoint

Hager Battikh

Trésorier Général

Mokhtar Belaïba

Trésorier adjoint

Latifa Benzarti Chayata

Asseseurs

Taieb Messaoud
Zeineb Krichen

Comité de rédaction

K. Boukef M. Zmerli
R. Jazi K. Ben Jeddou
A. Toumi Z. Krichen
C. Fendri S. Bahri

Adresse :

Maison du Pharmacien
56, Rue Ibn Charaf - 1002 - Tunis - Belvédère
Tél. : 71 795 722 / Fax : 71 790 847
Site web : www.sciencespharmaceutiques.org.tn

Imprimerie : Maghreb Edition (IME)

18 rue de l'Artisanat, Z.I Chargaia 2 - 2080 Ariana
Tél.1: +216 70 747 040
Tél.2: +216 70 747 041
FAX : +216 70 747 042

Tous droits réservés

Septembre 2018

N° 148

SOMMAIRE

- Editorial	3
- Articles	
• Broncho Pneumopathie Constructive Obstructive (BPCO) Diagnostic et prise en charge <i>Sellami F, Jarraya D, Bachouch I, Kallel I, Lajnef R, Fenniche S, Ghilila D.</i>	5
• Indication et choix de l'antibiothérapie au cours des exacerbations aiguës de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) <i>Bachouch I, Jarraya D, Belloumi N, Chermiti Ben Abdallah F, Ghilila D, Fenniche S.</i>	11
• Prise en charge des patients diabétiques au cours du mois de Ramadan <i>F. Sellami, S. Zerzeri, N. Hasni, Z. Ouahchi.</i>	17
• Etude des éléments traces dans la maladie d'Alzheimer <i>A. Achouri, N. Jouini, S. Ben Sassi, I. Ben Abdelaziz, S. Belal, F. Hentati, A. Hedhili, T. Ben Messaoud.</i>	25
• Hygiène bucco-dentaire et conseil en officine <i>E. Kaouech Akouri.</i>	34
- Pharmacopée Traditionnelle Tunisienne	
• Les plantes à activité antihypertensive en médecine traditionnelle tunisienne (2 ^{ème} partie) <i>K. Boukef.</i>	38

COMITÉ DE LECTURE

Amor Toumi - Mohamed Zili - Nour El Houda Toumi - Abderrazek Hedhili - Babba Hammouda - Taieb Messaoud
Naziha Kaabachi - Mohamed Fadhel Najjar - Kamel Boukef - Brahim Nsiri - Mériam Zribi - Emna Mhiri - Hajer Battikh
Farouk Barguelli - Senda Bahri - Inés Fradi - Olfa Gloulou - Myriam Khrouf - Mehdi Dridi - Imen Limayem - Zeineb Ouahchi
Ines Harzallah - Abdelhalim Trabelsi - Imen Fodha - Ibtissem Ghédira - Ezzeddine Ghazouani

Grippe ?

Doliprex®

À partir de 15 ans*

Paracétamol, Acide Ascorbique (Vitamine C), Pseudoéphédrine



Sans effet
de somnolence*



17 - RCP Doliprex®

SANOFI 

EDITORIAL

50^{ème} ANNIVERSAIRE DE LA LA SOCIETE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TUNISIE

En Décembre 1967, un certain nombre de pharmaciens se sont réunis à l'initiative de feu Brahim Ghérib, pharmacien biologiste hospitalier, et ont décidé de créer la première organisation scientifique pharmaceutique en Tunisie. Elle fut dénommée alors « Société de Pharmacie de Tunisie » et se transformera, lors de l'adoption définitive de son statut en « Société des Sciences Pharmaceutiques ».

Depuis cette date la SSP œuvre au développement des sciences pharmaceutiques et s'est particulièrement investie dans la formation continue des pharmaciens. C'est ainsi qu'elle organisera des conférences et des ateliers auxquels étaient invités d'éminentes personnalités pharmaceutiques et médicales et auxquelles assistaient une majorité des pharmaciens inscrits au tableau de l'Ordre. Dès 1982, la SSP a fait paraître la revue « Essaydali de Tunisie » qui en est à ce jour à son 148^{ème} numéro, sans interruption. En 1984 la SSP organisera les Premières Journées Pharmaceutiques Tunisiennes et cette tradition perdurera ainsi tous les 2 ans (les XVIII^{èmes} JPT ont eu lieu en Février dernier).

Les bureaux directeurs qui se sont succédés à la tête de la SSPT ont contribué chacun à son tour à assurer la mission de formation continue qu'elle s'est dévolue, et ce particulièrement pendant les 25 premières années de son existence où elle était la seule à assurer cette formation auprès du pharmacien.

Souhaitons une longue vie pour son 50^{ème} anniversaire à notre Société et bonne réussite au nouveau bureau qui sera élu en Octobre prochain.

UN DES FONDATEURS DE LA SSPT

Moncef Zmerli

DAFALGAN® 1G

PARACÉTAMOL

Un maximum de puissance contre la douleur



• Comprimé pelliculé

Goût agréable

• Formule unique

Grâce à sa formule unique, le volume et la masse de Dafalgan 1G sont réduits au minimum

• Facile à avaler

La forme effilée du comprimé Dafalgan 1G facilite son administration et améliore l'observance

En première intention

- Le paracétamol est l'antalgique de référence à prescrire en 1^{ère} intention en raison de son rapport efficacité/risque favorable*.
- Aux doses thérapeutiques, le paracétamol a une excellente tolérance, en particulier digestive*.

* Vidal Recos - Douleur de l'adulte. Vidal Recos 2018.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT: DAFALGAN 1 g, comprimé pelliculé. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Paracétamol 1 g. Pour un comprimé pelliculé. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé. **4. DONNÉES CLINIQUES:** 4.1. Indications thérapeutiques: Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. 4.2. Posologie et mode d'administration: **Mode d'administration:** Voie orale. Avaler le comprimé tel quel avec une boisson (par exemple, un verre d'eau, lait, jus de fruit). **Posologie:** Cette présentation est RÉSERVÉE À L'ADULTE ET L'ENFANT à partir de 50 kg (à partir d'environ 15 ans). La posologie usuelle est de 1 comprimé à 1 g par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 4 comprimés par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises. Doses maximales recommandées - voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ». Fréquence d'administration: Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum. **Insuffisance rénale:** En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 3 comprimés. 4.3. Contre-indications: Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres composants - insuffisance hépatocellulaire. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi: Mises en garde. En raison de la dose unitaire par comprimé (1 g), cette présentation n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 15 ans. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. Doses maximales recommandées: Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACÉTAMOL NE DOIT PAS DÉPASSER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique Surdosage). 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions: Interaction nécessitant une précaution d'emploi - Anticoagulants oraux. Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt. Interactions avec les examens para-cliniques. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique. 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement: **Grossesse:** Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol. En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse. **Allaitement:** Aux doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement. 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines: Le paracétamol n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. 4.8. Effets indésirables: Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. 4.9. Surdosage: L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle. **Symptômes:** Nausées, vomissements, anorexie, pâleur; douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactate-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. Conduite d'urgence: Transfert immédiat en milieu hospitalier. Prélèvement d'un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique. Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la 10^{ème} heure. Traitement symptomatique. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES:** 5.1. Propriétés pharmacodynamiques: Classe pharmacothérapeutique: AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRÉTIQUES-ANILIDES, code ATC: N02BE01. (N: Système nerveux central). **Mécanisme d'action:** Le paracétamol agit à un mécanisme d'action central et périphérique. 5.2. Propriétés pharmacocinétiques: **Absorption:** L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. **Distribution:** Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. **Métabolisme:** Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glucuronidation et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétylbenzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopyruvique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée. **Élimination:** L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme de glucuronide (60 à 80 %) et de sulfoconjugué (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. **Variations physiopathologiques:** Insuffisance rénale: en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. **Suivi:** La capacité de conjugaison n'est pas modifiée (voir rubrique 4.2). 5.3. Données de sécurité préclinique: A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique. A des doses non-hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat. Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont eu des effets sur la spermatogénèse et ont provoqué une atrophie testiculaire. **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES:** 6.1. Liste des excipients: Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose sodique, Silice colloïdale pyrogénée hydrophobe, Dibutylphosphate de glycérol, Stéarate de magnésium, Agent filmogène blanc*. * Composition qualitative de l'agent filmogène blanc: Hypromellose - Dioxyde de titane (E171) - Propylène glycol. 6.2. Incompatibilités: Sans objet. 6.3. Durée de conservation: 3 ans. 6.4. Précautions particulières de conservation: Pas de précautions particulières de conservation. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur: 8 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation: Pas d'exigences particulières. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ INDUSTRIEL PHARMACEUTIQUE SAID:** 1111 CHEVILLYS-THUISIE. Sous licence: L'IPSA SAS 3, rue Joseph Monier - BP 325 - 92505 RUEIL-MALMAISON CEDEX France. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** 933331. **9. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 18 juillet 2012. **10. DOSIMÉTRIE:** Sans objet. **11. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES:** Sans objet. **12. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE:** Médicament non soumis à prescription médicale.

Broncho Pneumopathie Constructive Obstructive (BPCO)

Diagnostic et prise en charge

Sellami F¹, Jarraya D¹, Bachouch F², Kallel I¹, Lajnef R¹, Fenniche S², Ghlila D¹.

1: Service de pharmacie. Hôpital Abderrahmen Mami.

2 : Service de pneumologie 4. Hôpital Abderrahmen Mami

Mots clés : BPCO, Diagnostic, classification, Prise en charge

Key words: COPD, Diagnostic, Classification, Management

Résumé

La Broncho Pneumopathie Constructive Obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique dont l'évolution peut devenir handicapante pour le patient et augmenter la fréquence de son hospitalisation. Le principal facteur de risque reste le tabac. Le diagnostic de cette maladie et la classification de sa sévérité permet d'orienter sa prise en charge. Cette prise en charge et le traitement prescrit diffèrent selon que le patient est à l'état stable ou présente des exacerbations.

Abstract

The Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a chronic respiratory disease which evolution can become disabling for the patient and increase the frequency of his/her hospital stays. The main risk factor of COPD is tobacco. The diagnostic of this disease and its severity classification determine its best management. Treatment prescription will indeed differ depending on how stable the patient's status is.

Introduction

La Broncho Pneumopathie Constructive Obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes [1]. Les termes plus familiers de «bronchites chroniques» et «emphysème» ne sont plus utilisés, mais sont maintenant inclus dans le diagnostic de la BPCO [2].

L'évolution épidémiologique de la BPCO est préoccupante. En effet, d'après l'étude sur la charge mondiale de la maladie, la prévalence s'établissait à 251 millions de cas de BPCO au niveau mondial en 2016. Plus de 3,17 millions de personnes sont décédées d'une BPCO en 2015, ce qui correspond à 5% de l'ensemble des décès survenus dans le monde cette année-là. Plus de 90% des décès par BPCO se produisent dans des pays à revenu faible et intermédiaire [3].

La BPCO se caractérise par une baisse persistante de l'écoulement des gaz inspirés. Sur le plan clinique, elle se manifeste le plus couramment par un essoufflement et une dyspnée (une impression d'avoir besoin d'air), une toux chronique et des expectorations (avec production de mucus). Les activités simples du quotidien, telle que la marche, le fait de monter un petit escalier peuvent devenir très difficiles à mesure que la maladie s'aggrave progressivement [3].

Le principal facteur de risque de la BPCO est le tabac (actif ou passif). D'autres facteurs peuvent en être la cause, comme la pollution de l'air, les poussières et produits chimiques dans le milieu professionnel et les antécédents d'infections respiratoires dans l'enfance [3].

1- Le diagnostic d'une BPCO

Le diagnostic d'une BPCO doit être évoqué chez un patient présentant :

- Un seul de ces signes : toux et expectoration chronique (> 2-3 mois), dyspnée persistante, progressive, apparaissant ou s'aggravant à l'exercice ou au décours d'une bronchite ;
- Une exposition à un facteur de risque
- Une diminution du débit expiratoire de pointe ou du Volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) [1].

La mise en évidence du trouble ventilatoire obstructif par une spirométrie confirme le diagnostic d'une BPCO. Il faut également éliminer les autres diagnostics [1].

Pour une prise en charge optimale, il est impératif d'évaluer la sévérité de la maladie, rechercher les complications ainsi que les comorbidités généralement associées [1].

2- Prise en charge de la BPCO

Une prise en charge efficace de la BPCO comprend quatre volets:

- Evaluer et suivre la maladie;
- Diminuer les facteurs de risque;
- Prendre en charge les patients souffrant d'une BPCO à l'état stable;
- Traiter les exacerbations [4].

2.1- Evaluer et suivre la maladie

L'évaluation de la BPCO a pour but de déterminer la **sévérité** de la maladie et la classer afin de guider la prise en charge. Il existe un nouveau protocole d'évaluation amélioré (ABCD amélioré) qui considère le score GOLD (tableau I), basée sur les résultats spirométriques, les symptômes cliniques et/ou nombre d'exacerbations [5].

Tableau I : Classification ABCD amélioré de la sévérité clinique de la BPCO [5]

Groupe	Stade GOLD spirométrique	Nombre d'exacerbations par an	mMRC	CAT score
A risque bas moins de symptômes	1 ou 2	0 à 1	0 à 1	< 10
B risque bas davantage de symptômes	1 ou 2	0 à 1	≥ 2	≥ 10
	et /ou		+	ou
C risque élevé moins de symptômes	3 ou 4	≥ 2	0 à 1	< 10
D risque élevé davantage de symptômes	3 ou 4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

mMRC/ Modified British Medical Research Council: dyspnée de stade 0 à 4;

CAT score: 8 items: toux, glaires/mucus, oppression thoracique, dyspnée, limitation des activités, inquiétude de sortir, sommeil, énergie.



2.2- Diminuer les facteurs de risque

La réduction de l'exposition individuelle aux facteurs de risque est un objectif important pour éviter la progression de la BPCO [4].

Le sevrage tabagique est essentiel. Un programme d'intervention en cinq étapes (Tableau II) peut être efficace et guider les professionnels de santé désireux d'aider leurs patients à arrêter de fumer [5].

Tableau II Stratégies résumées pour aider le patient à arrêter de fumer [5].

Etape	Description
Ask (interroger)	Identifier systématiquement tous les fumeurs à chaque visite.
Advise (conseiller)	Inciter fortement tous les fumeurs à arrêter de fumer.
Assess (évaluer)	Déterminer le désir et la motivation du patient pour faire une tentative de sevrage.
Assist (aider)	Aider le patient à arrêter de fumer : avec un plan de sevrage; donner des conseils pratiques; assurer un soutien social intra-thérapeutique; aider le patient à obtenir un soutien social extra-thérapeutique ; recommander l'utilisation d'un traitement pharmacologique agréé, sauf dans les cas spéciaux; fournir des matériaux supplémentaires.
Arrange (arranger)	Programmer des contacts de suivi physiquement ou par téléphone

La progression de nombreux troubles respiratoires dus à une exposition professionnelle pourra être ralentie ou maîtrisée grâce à un ensemble de stratégies visant à réduire la charge des particules et des gaz inhalés [4].

2.3- Prendre en charge les patients souffrant d'une BPCO à l'état stable

1.1.1- Traitement pharmacologique

Les traitements pharmacologiques permettent de diminuer les symptômes et le risque et la sévérité des exacerbations, ainsi que d'améliorer l'état de santé et la résistance à l'effort [5]. Les différentes classes de médicaments fréquemment utilisés pour traiter la BPCO sont :

2.3.1.1- Beta2 agoniste

Les bêta2-agonistes agissent en relâchant les fibres musculaires lisses des voies respiratoires par stimulation des récepteurs bêta2-adrénergiques. On aura alors une augmentation de la production d'AMP cyclique ce qui génère un antagonisme fonctionnel de la bronchoconstriction. Il existe des bêta2-agonistes à courte (SABA) et à longue (LABA) durée d'action [5].

Le Salbutamol et la Terbutaline (SABA) sont à utiliser à raison de 2 inhalations 3 ou 4 fois par jour [5,6]. Le formotérol et le salmétérol (LABA) sont à prendre deux fois par jour alors que l'indacatérol (LABA)

est à prendre une fois par jour. Ces traitements améliorent significativement la dyspnée, l'état de santé, la fréquence des exacerbations et le nombre d'hospitalisations.

Les principaux effets indésirables de cette classe sont : une tachycardie sinusale de repos et une accentuation du tremblement somatique si le sujet est traité avec des doses élevées de bêta2-agonistes [5].

2.3.1.2- Antimuscariniques

Ces médicaments agissent sur les récepteurs muscariniques M3 des fibres musculaires lisses des voies respiratoires inhibant ainsi les effets bronchoconstricteurs de l'acétylcholine.

Il existe des antimuscariniques à courte durée d'action (SAMA), à savoir l'ipratropium, et ceux à longue durée d'action (LAMA) comme le bromure de glycopyrronium.

Le principal effet indésirable de cette classe est la sécheresse buccale [5].

3.2.1.3- Méthylxanthines

Leur effet exact est fait l'objet de controverses. Toutefois, l'association de la théophylline au salmétérol potentialise l'effet de ce dernier sur le VEMS et la dyspnée [5].

3.2.1.4- Corticoides Inhalés (CSI)

Les CSI associés à un LABA ou LAMA permettent de réduire les symptômes, le nombre d'exacerbations et améliorent la qualité de vie chez les patients atteints de BPCO modérée à très sévère et faisant des exacerbations [5].

1.1.1.5- Antibiotiques

L'utilisation régulière des macrolides est associée à une diminution de la fréquence des exacerbations avec en contre partie une augmentation des résistances [5].

1.1.1.6- Mucolytiques et anti oxydant

L'utilisation régulière de N-Aétylcystéine et de carbocystéine peut diminuer les exacerbations et améliorer l'état de santé chez certaines populations [5].

1.1.2- Traitement non pharmacologique

Les traitements non pharmacologiques sont classés en 3 catégories. Pour tous les patients atteints de BPCO, et quel que soit le stade, il est indispensable d'arrêter de fumer, recommandé de pratiquer une activité physique et suivant les directives locales se faire vacciner contre la grippe et le pneumocoque. Pour les patients du groupe de B à D (selon la classification expliquée dans le tableau I), il est indispensable de procéder à une réhabilitation respiratoire [5].

1.1.3- Indications des traitements et algorithme de prise en charge

En général, la prise en charge d'une BPCO débute par

- Un bronchodilatateur ensuite
- Une bi thérapie et enfin
- Une tri-thérapie [5]

L'association des classes pharmacologiques selon la situation clinique suit un algorithme comme résumé dans la figure 1 [5].



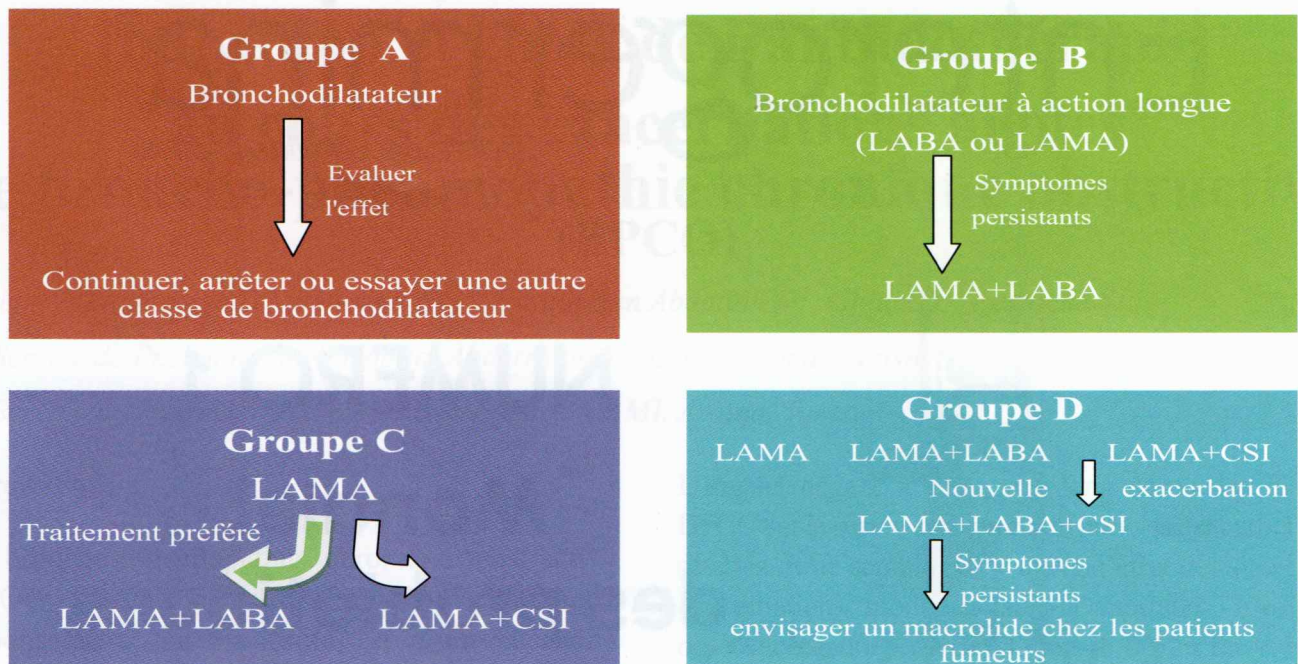


Figure 1 : Algorithme du traitement pharmacologique en fonction du grade GOLD [5]

2.4- Traitement des exacerbations

Les exacerbations sont considérées comme une aggravation aigue des symptômes respiratoires. Elles sont le plus souvent dues à des infections des voies respiratoires [5].. Selon la gravité de l'exacerbation, la prise en charge peut être en milieu ambulatoire(en ville) ou en hospitalier. Elle se base essentiellement sur l'antibiothérapie. Selon la purulence de l'exacerbation, le médecin décide ou pas d'instaurer l'antibiothérapie. Les antibiotiques prescrits sont généralement : amoxicilline ; amoxicilline+acide clavulanique, pristina mycine, macrolide, cephalosporine 3ème génération, fluoroquinolone. La corticothérapie n'est pas systématique, elle est prescrite selon le cas [7].

Références :

1. *Guide parcours de soins bpcO finale.pdf* [Internet]. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_bpcO_finale.pdf
2. OMS | *La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)* [Internet]. WHO. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/respiratory/copd/fr/>
3. *Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)* [Internet]. World Health Organization. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: [http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
4. OMS | *Prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)* [Internet]. WHO. [cité 4 août 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/respiratory/copd/management/fr/>
5. Agusti A, Vogelmeier C, Decramer M, Celli BR, Anzueto A. COMITÉ DIRECTEUR DE GOLD (2016).
6. Collège des enseignants de pneumologie 2017 item 205 disponible sur http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/03/item_205_BPCO2017-03.pdf.
7. Jouneau S, Dres M, Guerder A, Bele N, Bellocq A, Bernady A, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française (summary). *Rev Mal Respir.* 2017;34(4):282-322.

Enterogermina®

Spores de *Bacillus Clausii*



NUMERO 1 Mondial des probiotiques⁽¹⁾

Traitement adjuvant contribuant à la restauration
de la flore microbienne intestinale perturbée par
les antibiotiques⁽²⁾



Toujours à votre disposition

Pour toutes informations complémentaires demandez les mentions légales complètes
à l'Information médicale au 71 427 456 - 34 Avenue de Paris- 2033 Mégrine - Tunisie
Tél : 31 388 200 - Fax : 79 108 420 Site Web : tn.Sanofi.com

(1) Résultat des ventes mondiales d'Enterogermina IMS 2013, 2014, 2016
dans le marché des Anti diarrhéiques Microorganismes

(2) RCP Enterogermina

Indication et choix de l'antibiothérapie au cours des exacerbations aiguës de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Bachouch I¹, Jarraya D², Belloumi N¹, Chermiti Ben Abdallah F¹, Ghlila D², Fenniche S¹.

1 : Service de Pneumologie 4, Hôpital Abderrahmen MAMI, Ariana, Tunisie.

2 : Service de Pharmacie, Hôpital Abderrahmen MAMI, Ariana, Tunisie.

Introduction :

La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique responsable d'une morbidité et d'une mortalité élevée avec des dépenses de santé importantes [1]. Selon les estimations de l'organisation mondiale de la santé, 64 millions de personnes souffrent de BPCO modérée à sévère. Plus de trois millions de personnes sont décédées de BPCO en 2012, soit 6% de l'ensemble des décès mondiaux. Le poids de cette maladie est encore susceptible de croître au cours des 20 prochaines années au moins, selon les projections de l'Organisation mondiale de la santé [2]. Le principal facteur de risque de la BPCO est la fumée du tabac, mais il existe d'autres facteurs liés à l'environnement, comme l'exposition aux biocombustibles ou la pollution de l'air [3]. Les exacerbations aiguës (EA) sont généralement secondaires à des infections bronchiques virales ou bactériennes mais également à la pollution atmosphérique. La prescription des antibiotiques, le choix de l'antibiothérapie probabiliste et la durée de ce traitement reste un sujet de controverse [1].

Présentation clinique et impact des exacerbations aiguës sur l'évolution de la maladie:

Les exacerbations aiguës de BPCO sont des événements complexes, qui sont généralement associés à une aggravation de l'inflammation des voies aériennes, à une augmentation de la production du mucus et à un important piégeage d'air. Ces altérations contribuent à l'augmentation de la dyspnée, principal symptôme d'une EA. Les autres symptômes sont l'augmentation de la purulence et du volume des crachats, ainsi qu'une aggravation de la toux et du sifflement expiratoire [1].

L'impact négatif à court et à long terme des EA de BPCO sur la survie est bien établi pour les exacerbations sévères. Il ne semble pas y avoir d'effet démontré des exacerbations modérées sur la mortalité. L'impact des exacerbations de BPCO sur le déclin du volume expiratoire maximum à la première seconde (VEMS) est controversé [4]. Plusieurs études ont montré qu'une EA de BPCO entraîne une altération de la qualité de vie, de l'activité physique et de l'état nutritionnel et musculaire. Un impact des exacerbations sur le risque cardiovasculaire a également été suggéré [4].

Etiologies des exacerbations aiguës de BPCO :

Les infections, virales et bactériennes, semblent représenter le principal facteur déclenchant d'une EA de BPCO. La deuxième cause d'EA de BPCO est représentée par la pollution atmosphérique. L'arrêt du traitement de fond représente aussi une cause d'EA de BPCO. Toutes ces étiologies peuvent se combiner pour déclencher une EA de BPCO. Enfin, près d'un tiers des EA de BPCO restent sans cause retrouvée [4]. L'infection virale serait impliquée dans environ 30 % des EA de BPCO. Le virus de la grippe (Myxovirus influenza), le Rhinovirus et le Virus Respiratoire Syncytial sont les plus fréquemment retrouvés soit de façon isolée ou de façon associée à des bactéries. Les bactéries sont aussi fortement incriminées dans les EA de BPCO. La fréquence d'isolement de germes dans les crachats varie de 40 à 60 % des exacerbations. Trois espèces bactériennes sont fréquemment isolées : *Haemophilus influenza*, *Moraxella Catarrhalis* et *Streptococcus Pneumoniae*. Leur responsabilité respective varie d'une étude à l'autre. Quand on fait une analyse composite des principales études consacrées à l'écologie bactérienne des exacerbations de BPCO, on retrouve *Haemophilus influenzae* en première place (28 %) devant *Moraxella Catarrhalis* (15%), *Pneumocoque* (12%) et *Pseudomonas* (8%) [5].

Eller et al ont montré que plus le syndrome obstructif de base est sévère plus le risque d'infection par les entérobactéries et *Pseudomonas* est important au détriment du pneumocoque et de l'*Haemophilus influenzae*. La proportion d'isolement du *Pseudomonas* est passée de 30 % dans la classe de sévérité modérée à 42 % dans la classe de sévérité plus importante alors que pour les deux autres germes (*Pneumocoque* et *Haemophilus*) cette proportion a diminué de moitié [7]. Ces mêmes bactéries peuvent coloniser les voies aériennes inférieures des patients atteints de BPCO à l'état stable, dans ce cas, leur présence lors d'une EA de BPCO rend plus difficile leur imputabilité dans la genèse de l'exacerbation. La purulence ou la majoration de la purulence de l'expectoration lors d'une EA de BPCO semble être le meilleur marqueur corrélé à une origine bactérienne de l'exacerbation [4].

Les études qui supportent l'hypothèse d'une colonisation bactérienne des voies aériennes se basent sur l'isolement des mêmes germes au cours des exacerbations et à l'état stable. Ces études se basant sur la culture des expectorations bronchiques, sont limitées méthodologiquement par la méthode du prélèvement, les sécrétions trachéo-bronchiques sont souvent contaminées au niveau de la sphère oropharyngée [5]. Sanjay et al ont trouvé dans leur étude prospective incluant 81 patients BPCO et ayant eu des visites mensuelles et des ECBC systématiques, sur 56 mois, que l'isolement d'un nouveau germe (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella Catarrhalis* et *Pneumocoque*) était significativement associée à une augmentation du risque d'EA [8]. De même, des études longitudinales anciennes ont documenté, par des sérologies ou par la culture des expectorations, la présence des virus au cours des épisodes aigus à des taux de 2 à 50 fois plus élevés que ce qui est observé en état stable [5]. Les germes atypiques sont signalés dans 5 à 10 % des exacerbations chez les patients non ventilés. Il s'agit le plus souvent de *Chlamydia pneumoniae* [5]. Selon Blasi F et al, il a été démontré une colonisation chronique fréquente (38 %) des voies aériennes par *Clamydia pneumoniae* dont la présence est significativement associée à un syndrome obstructif plus sévère et une colonisation plus importante des voies aériennes par d'autres germes [9].

Place de l'antibiothérapie dans la prise en charge thérapeutique des exacerbations aiguës:

L'indication de l'antibiothérapie dans les EA de BPCO reste jusqu'à ce jour un sujet d'actualité et de controverse. Vollenwider D J et al, dans une revue de la littérature, ont analysé 60 études incluant 2068 patients BPCO. Dans les EA légère à modérée la diminution du risque d'échec thérapeutique dans les EA traitée par des ATB a été démontrée avec un faible niveau de preuve scientifique. Cependant, dans les EA sévères en milieu de réanimation, c'est bien démontré que les antibiotiques permettent de réduire le risque d'échec thérapeutique (c'est-à-dire la survenue d'une nouvelle exacerbation après 4 semaines), la durée du séjour hospitalier ainsi que la mortalité. Pour les patients ayant une EA sévère prise en charge en dehors d'un milieu de réanimation, la prescription d'antibiothérapie permet de réduire de façon significative le risque d'échec thérapeutique mais n'a pas d'impact sur la durée du séjour hospitalier ni sur la mortalité [10]. Dans les cas où les arguments justifiant l'indication de l'antibiothérapie sont contradictoires, certains auteurs ont étudié l'intérêt des marqueurs biologiques de l'inflammation et de l'infection tel que la C-réactive protéine (CRP) et la procalcitonine. Dans une revue de la littérature, Schuetz P et al, ont étudié l'intérêt du dosage de la procalcitonine dans les infections bactériennes. Cette étude a porté sur 26 essais contrôlés randomisés incluant 6708 patients ayant des infections aiguës des voies aériennes. Les études ont comparés des patients chez qui la prescription et la durée de l'antibiothérapie a été guidée par le dosage de la procalcitonine versus un groupe control. Les auteurs ont conclu que ce marqueur a permis de réduire le risque de mortalité à 30 jours avec moins de prescription d'antibiotique et moins de risque d'effets secondaires des antibiotiques [11]. Peng C et al, ont trouvé une corrélation entre un taux élevé de CRP et une origine bactérienne de l'EA de BPCO, de même une corrélation entre l'aspect des expectorations et l'augmentation du taux de la CRP. En effet, chez les patients ayant des symptômes d'EA de BPCO, un taux de CRP > 19,6 mg/l indique une infection bactérienne et chez les patients ayant des expectorations mucopurulentes, une CRP > 15,21 mg/l indique une infection bactérienne [12]. Selon GOLD (the global initiative for chronic obstructive



lung disease) 2017, la prescription d'antibiotique reste toujours un sujet de controverses, elle doit être posée dès la constatation de signes d'infection bactérienne notamment la purulence des expectorations. L'indication de l'antibiothérapie s'impose dans les EA les plus sévères avec recours à la ventilation mécanique invasive ou non invasive. Nouria S et al ont trouvé que le taux de mortalité était plus élevé avec un risque plus important de pneumonie nosocomiale chez les patients ventilés n'ayant pas reçu d'antibiotique [13]. Dans les autres cas, l'antibiothérapie est recommandée en présence de 3 signes cardinaux : la majoration de la dyspnée, l'augmentation du volume des expectorations et la purulence des expectorations ou la présence de deux de ces signes dont un est la purulence des crachats. La durée recommandée de l'antibiothérapie est de 5 à 7 jours [1].

En plus du profil de résistance bactérienne, le choix de l'antibiothérapie probabiliste doit se baser sur le degré d'obstruction bronchique [14]. Chez les patients ayant des exacerbations fréquentes, un trouble ventilatoire obstructif sévère et/ou une EA sévère avec recours à la ventilation mécanique, un prélèvement bactériologique des voies respiratoires s'impose vu la possibilité d'isoler un germe résistant notamment une bactérie gram négatif tel que le *Pseudomonas Aeruginosa* [1]. Selon les recommandations de la société de pneumologie de langue française (SPLF), L'examen cytotabactériologique des crachats (ECBC) doit être fait en cas d'échec d'antibiothérapie préalable, en cas d'antécédent de colonisation ou infection à *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Achromobacter*, probablement en cas d'obstruction bronchique sévère connue, motivant l'hospitalisation du patient, en cas de sévérité de l'épisode motivant l'hospitalisation du patient, d'autant plus qu'il nécessite une hospitalisation dans un secteur de réanimation et en cas d'immunodépression [4]. Plusieurs éléments doivent être pris en compte dans le choix d'une antibiothérapie dans les EA de BPCO: la présence de facteurs de risque d'évolution défavorable (corticothérapie au long cours, exacerbations fréquentes, VEMS < 30 % de la valeur prédite, comorbidités cardiovasculaires, hospitalisations récentes), la prise d'une antibiothérapie dans les 3 mois précédents et les antécédents d'infections à *Pseudomonas* à une

entérobactérie. En cas d'évolution défavorable à 48 heures chez le patient hospitalisé, il est recommandé de modifier l'antibiothérapie après avoir pratiqué un ECBC. Le choix de l'antibiothérapie empirique a été bien codifié dans la mise au point élaborée en 2010 par la SPLF et la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). L'amoxicilline-acide clavulanique, une céphalosporine de 3ème génération (céfotaxime ou céftriaxone) ou une fluoroquinolone anti-pneumococcique sont les antibiotiques recommandés chez les patients ayant une BPCO très sévère (VEMS < 30 % de la valeur prédite).

La durée de l'antibiothérapie est aussi un sujet de controverse, en fait dans une revue de la littérature incluant 21 études (n=10698 patients ayant des EA de BPCO modérées à sévères), El Moussaoui R et al, ont comparé des patients ayant reçu une courte durée d'antibiotique (≤ 5 jours) versus une durée conventionnelle de 7 à 10 jours. Les auteurs ont conclu qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes [15]. La fréquence des exacerbations aiguës chez un patient donné est associée à une progression rapide de la maladie et un mauvais pronostic.

Prévention des exacerbations aiguës :

La prévention des exacerbations aiguës constitue donc la pierre angulaire de la prise en charge de la BPCO. En 2014, L'ACCP (American college of chest physicians) et la CTS (Canadian Thoracic Society) ont publié les Guidelines pour la prévention des EA de BPCO. Cette prévention passe par les mesures pharmacologiques et non pharmacologiques. Le sevrage tabagique, la vaccination antigrippale, le vaccin anti-pneumococcique, l'éducation et auto prise en charge à domicile et la réhabilitation pulmonaire. Le traitement pharmacologique repose essentiellement sur le traitement inhalé à base de corticostéroïdes et de bronchodilatateurs de longue durée d'action [16]. Quant au rôle des antibiotiques à long terme, en cas de BPCO modérée à sévère ayant fait plus qu'une EA l'année précédente malgré un traitement inhalé optimal, on peut proposer l'utilisation des macrolides au long cours pour la prévention des EA, sachant qu'il existe des effets secondaires tel que la toxicité cardiaque, l'hypoacousie et la résistance bactérienne [16].

Herath SC et al, dans une méta analyse de 7 essais contrôlés randomisés incluant 3170 patients BPCO modérée à sévère, exacerbateurs fréquents ou ayant eu des EA sévères ou des patients sous oxygénothérapie de longue durée, ont noté une diminution du risque d'EA dans le groupe ayant eu une antibioprophylaxie par macrolide ou moxifloxacine. Cependant, plusieurs effets indésirables ont été observés avec modification du profil de résistance à la moxifloxacine chez les patients colonisés par *Pseudomonas* (initialement sensible à cet antibiotique). Les auteurs concluent que cette antibioprophylaxie doit être bien réfléchiée à cause des effets néfastes à long terme [17]. La place de la vaccination antigrippale dans la prévention des EA de BPCO est actuellement bien démontrée, dans une méta analyse de 11 essais cliniques, Le vaccin antigrippal inactivé chez les patients atteints de BPCO entraîne une réduction significative du nombre total d'exacerbations par sujet vacciné par rapport aux patients sous placebo [18]. Quant au vaccin anti-pneumococcique, il n'ya pas actuellement suffisamment de preuve montrant son efficacité dans la prévention des EA de BPCO. En effet, Walters JAE et al, dans leurs méta analyse étudiant l'effet du vaccin anti-pneumococcique chez les patients BPCO, ont

trouvé que ce vaccin ne permet de réduire ni la morbidité ni la mortalité; de même la réduction des EA de BPCO n'était pas significative [19].

Cependant le vaccin par le polysaccharide pneumococcique 23-valent (PPSV23) s'est avéré capable de diminuer l'incidence de la pneumopathie communautaire chez les patients de moins de 65 ans atteints de BPCO et ayant un VEMS < 40% de la valeur prédite et chez ceux présentant des comorbidités [1]. Les vaccins actuellement validés sont ceux contre *Streptococcus Pneumonia*, *Influenza virus*; d'autres vaccins sont en cours d'études visant les *Rhinovirus*, le virus respiratoire syncytial, *Haemophilus influenza*, *Moraxella Catarrhalis*, *Pseudomonas, klebsiella* et *Chlamidia Pneumoniae* [6].

Conclusion :

Les infections, virales et bactériennes, semblent représenter le principal facteur déclenchant d'une EA de BPCO d'où l'importance d'une prescription bien réfléchiée de l'antibiothérapie au cours de ces exacerbations sans oublier l'importance du volet préventif en particulier la vaccination qui reste jusqu'à ce jour un sujet de recherche.

Références :

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2017 report. <http://www.goldcopd.com/>.
2. Charge de morbidité due à la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). <http://www.who.int/entity/respiratory/gard/fr/>.
3. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement : Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):693-718.
4. Jouneau S, Dres M, Guerder A, Bele N, Bellocq A, Benndy A. Prise en charge des exacerbations de la bronchopneumopathies chronique obstructive (BPCO). *Recommandations de la société de pneumologie de langue française. Rev Mal Respir*. 2017;34:282-322.
5. Nouira S, Marghli S, Abroug F. Antibiothérapie et exacerbations des bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Réanimation*. 2003;12:46-52.
6. Moreno D, Barroso J, Garcia A. Vaccines for patients with COPD. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2015;9:23-30.
7. E Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*. 1998;113:1542-8.
8. Sanjay s, nancy e, brydon jb. Grant md, timothy f, murphy m. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N engl j med*. 2002;347:465-471.



9. Blasi f, damato s, cosentini r, tarsia p, raccanelli r, centanni s, et al. *Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. Thorax. 2002;57:672-6.*
10. Vollenweider dj, jarrett h, steurer-stey ca, garcia-aymerich j, puhan ma. *Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane database syst rev. 2012; 12:Cd010257.*
11. Schuetz p, wirz y, sager r, christ-crain m, stolz d, tamm m et al. *Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. Cochrane database syst rev. 2017; 10:Cd007498.*
12. Peng c, tian c, zhang y, yang x, feng y, fan h. *C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am j med sci. 2013;345:190-4.*
13. Noura s, marghli s, belghith m, besbes l, elatrous s, abroug f. *Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo- controlled trial. Lancet. 2001;358:2020-5.*
14. *Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte pneumonie aiguë communautaire-exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. Http://www.Afssaps.Fr/.*
15. El moussaoui r, roede bm, speelman p et al. *Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and copd: a meta-analysis of double-blind studies. Thorax. 2008;63:415-22.*
16. Gerard j, criner , bourbeau j, rebecca l, diekemper m, daniel r et al. *Prevention of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: american college of chest physicians and canadian thoracic society guideline. Chest. 2015;147(4):894-942.*
17. Herath sc, poole p. *Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (copd). Cochrane database syst rev. 2013;11: Cd009764.*
18. Poole p, chacko ee, wood-baker r, cates cj. *Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane database syst rev. 2006;1: Cd002733.*
19. Walters jae, smith s, poole p, granger rh, wood-baker r. *Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane database syst rev. 2010;11: Cd001390.*

Société des Sciences Pharmaceutiques

Bulletin d'adhésion

Nom :

Prénoms :

Adresse :

.....

.....

Montant : 30 Dinars (y compris l'abonnement à Essaydali)

Chèque à adresser au nom de la Société des Sciences Pharmaceutiques :

56, Rue Ibn Charaf - 1002 Tunis-Belvédère.

États grippaux Aussitôt Oscillo !



Pour toute la famille

OSCILLOCOCCINUM® : Forme et présentation pharmaceutique : Globules, boîtes de 6 doses, boîte de 30 doses. **Composition** : Extrait filtré de foie et cœur d'Anas barbariae dynamisé à la 200ème K. **Excipients** : Saccharose, lactose.q.s.p 1 dose globule de 1 g. **Indications** : États grippaux. **Posologie et mode d'administration** : Laisser fondre sous la langue le contenu entier du tube-dose en dehors des repas. **Pour les nourrissons** : Laisser fondre dans un peu d'eau et donner à la cuillère ou au biberon. OSCILLOCOCCINUM est d'autant plus efficace et rapide d'action qu'il est pris de façon précoce, dès les premiers symptômes de l'état grippal. La posologie varie selon le moment où l'on intervient : **Pendant la période hivernale** : Prendre une dose par semaine. **Etat grippal à son début** : Prendre une dose le plus tôt possible. Répéter éventuellement 2 ou 3 fois à 6 heures d'intervalle. **Etat grippal déclaré** : Prendre une dose matin et soir pendant 1 à 3 jours. Si les symptômes persistent au-delà de 3 jours, consulter un médecin. **Mises en garde et précautions d'emploi** : Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares). Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Oscilloccinum est un médicament homéopathique.

Boîtes de 6 doses : AMM n° 6873072.

Boîte de 30 doses : AMM n° 6873073.

BOIRON TN : 1 rue du Laurier, Cité Tafieb M'hiri, El Aouina, 2045 Tunis

Tél : +216 70 727 161 - Fax : +216 70 727 173

E-mail : infos@boiron.com.tn



Prise en charge des patients diabétiques au cours du mois de Ramadan

Fatma Sellami, Salma Zerzeri, NesrineHasni, Zeineb Ouahchi

Service de Pharmacie, Hôpital Charles Nicolle

Mots Clés : Diabète, Jeûne, Prise en charge, Ramadan

Key Words : Diabetes, Fasting, Ramadan, Patient's management

Resumé

Le diabète est une maladie chronique qui autorise le patient diabétique à ne pas jeuner durant le mois de Ramadan vu les risques liés au jeûne : l'hypoglycémie, l'hyperglycémie, l'acidocétose, la déshydratation et la thrombose. Pour autoriser son patient à jeuner ; le médecin doit évaluer le risque de ce jeûne et le classer selon trois catégories bien définies. Cette classification va définir la prise en charge adéquate du patient diabétique type 1 ou 2 : surveillance de la glycémie, arrêt du jeûne, adaptation des posologies des médicaments ainsi que le régime alimentaire à adopter au cours du jeûne.

Abstract

Fasting Ramadan increases risks for diabetic patients, these include hypoglycaemia, hyperglycaemia, diabetic ketoacidosis, dehydration and thrombosis. Doctors can authorize diabetic patients to fast during Ramadan after evaluation of the risk facing and classification. This classification is what defines the patient's management guidance: glucose monitoring, breaking the fast as required, drug dosage and diet during fast.

Introduction

Le diabète fait partie des maladies chroniques qui autorisent le patient à ne pas jeuner au cours du mois de ramadan. L'étude *Epidemiology of Diabetes and Ramadan* (EPIDIAR), menée en 2001 sur plus de 1200 patients diabétiques dans 13 pays musulmans, estime que 43 % des musulmans diabétiques de type 1 choisissent de jeûner pendant au moins quinze jours durant le Ramadan, ainsi que 79 % des musulmans diabétiques de type 2. Au total, plus de 50 millions de musulmans atteints par un diabète choisissent de jeûner chaque année dans le monde (1)

Plus récemment, l'étude CREED, une étude rétrospective, observationnelle, menée dans 13 pays auprès de 508 médecins et 3777 patients, a reporté que 94.2% des patients avec un diabète type 2 jeûnent durant au moins 15 jours et 63.6% chaque jours.(2)

1) Physiologie du jeûne : chez le sujet sain et le diabétique

Pendant le mois de Ramadan, le changement des habitudes alimentaires est brusque et total. L'organisme s'adapte alors pour assurer la permanence d'un apport énergétique au cerveau.

L'ensemble des phénomènes d'adaptation au cours du jeûne sont sous contrôle hormonal par :

- L'inhibition de la sécrétion d'insuline ce qui permet l'activation de la lipolyse, la mise en route de la néoglucogenèse et la protéolyse musculaire. Les acides gras produits en excès sont alors oxydés en corps cétoniques, d'où la tendance à la cétogenèse. (3)
- L'augmentation de la sécrétion du glucagon et des catécholamines au début du jeûne contribuant à transformer le foie en un organe glycogénique, cétonique et néoglucogénique(3).
- Pour empêcher l'hyperglycémie postprandiale lors de la rupture du jeûne, il y'a une stimulation de l'insulinosécrétion qui entraîne à son tour une inhibition de celle du glucagon et par conséquent une inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse (4).

La « phase d'adaptation », correspondant aux dix premiers jours du jeûne, est la phase la plus difficile à supporter en raison d'une insulinosécrétionnon encore adaptée, incriminée dans les hypoglycémies.



Cette phase est suivie d'une « phase d'équilibre » pendant laquelle les manifestations d'hypoglycémie sont atténuées (5).

Donc pour maintenir une glycémie dans les taux physiologiques, il faut qu'il y ait un équilibre entre le taux d'insuline circulant et le glucagon. Chez le diabétique, ce mécanisme est défectueux à cause de la pathologie elle-même mais aussi à cause des agents pharmacologiques(6).

2) Risques liés au jeûne chez le sujet diabétique

Les principaux risques auxquels est exposé le patient diabétique lors du jeûne au cours du Ramadan sont : l'hypoglycémie, l'hyperglycémie, l'acidocétose, la déshydratation et la thrombose (7)

2.1- Hypoglycémie

Le risque d'hypoglycémie s'explique par le jeûne diurne avec un défaut des mécanismes de contre-régulation (production insuffisante du glucagon lors des hypoglycémies) et par la mauvaise adaptation thérapeutique(8). L'étude EPIDIAR (1) a montré que le risque d'hypoglycémie sévère était multiplié par 7,5 chez le diabétique de type 2 et par 4,7 chez le diabétique de type 1.

2.2- Hyperglycémie

L'étude EPIDIAR (1) a démontré que l'incidence des hyperglycémies pendant le jeûne augmente de 5 fois chez le diabétique de type 2 et de 3 fois chez le diabétique de type 1.

Ceci est dû à la diminution des doses thérapeutiques dans le but de prévenir les hypoglycémies et à la prise alimentaire riche en sucres (1).

2.3- Acidocétose

Le risque d'acidocétose est d'autant plus grand lorsque le diabète est déséquilibré avant le jeûne. Il peut également être secondaire à la diminution des doses d'insuline par le patient, ou à une suralimentation(8).

2.4- Déshydratation et thrombose

Le risque de déshydratation, lié à la restriction hydrique augmente avec la durée du jeûne et en été. Il est également aggravé par l'hyperglycémie

et par la diurèse osmotique en cas de déséquilibre du diabète(9). Ce risque est plus important chez les personnes âgées et chez les personnes ayant une activité physique soutenue(10).

Cette situation peut être responsable d'une hypotension orthostatique, une syncope, voire d'une thrombose vasculaire due à l'hyperviscosité(11).

3) Prise en charge du patient diabétique pendant le jeûne

3.1- Evaluation et stratification du risque lié au jeûne chez le patient diabétique

La sécurité du jeûne est primordiale et divers éléments devraient être considérés pour la quantification du risque chez les patients diabétiques. L'évaluation doit être effectuée de façon individuelle pour chaque patient désirant jeûner, et les conseils donnés doivent être personnalisés en tenant compte des circonstances spécifiques de chaque patient.(6) L'*IDF-DAR practical Guidelines 2016* (7) propose trois catégories de risque (tableau I).

Tous les patients devraient suivre l'avis médical et ne devraient pas jeûner si la probabilité de développer des complications est importante. (7)

Les patients qui sont dans les deux catégories les plus élevées du risque d'IDF-DAR ne devraient pas jeûner. Les patients stratifiés à catégorie modérée/à faible risque peuvent jeûner, mais l'appui et les conseils appropriés doivent être fournis pour assurer leur sécurité. (7).

3.2- Surveillance de la glycémie

Les patients diabétiques jeûneurs s'exposent à un risque de fluctuations glycémiques. C'est pour cela que l'auto surveillance glycémique est nécessaire(13, 14) .

La fréquence de surveillance de la glycémie dépend de beaucoup de facteurs comme le type de diabète et les médicaments utilisés et devrait être effectuée régulièrement par tous les patients. L'étude EPIDIAR (1) a montré que seulement 67% de patients diabétiques type 1 et 37% des diabétiques type 2 surveillaient leur glycémie.



Tableau I: Niveaux de risques liés au jeûne chez les patients diabétiques selon les critères définis par IDF-DAR (7)

Niveau de risque	Caractéristiques du patient
Très haut risque	-Hypoglycémie sévère dans les 3 mois avant le Ramadan -Acidocétose ou hyperosmolarité dans les 3 mois avant le Ramadan -Hypoglycémies itératives et/ou non ressenties -Diabète de type 1 mal contrôlé -Maladie aiguë intercurrente -Femme enceinte traitée par insuline ou sulfonylurées -Dialyse ou insuffisance rénale stade 4 ou 5 -Complications macro vasculaires avancées -Sujet âgé fragile
Haut risque	-DT2 mal contrôlé -DT2 bien contrôlé sous multi-injections d'insuline -DT1 bien contrôlé -Insuffisance rénale chronique stade 3 -Complications macrovasculaires stables -Femme enceinte sous régime seul ou metformine -Comorbidités significatives -Traitements pouvant induire des troubles cognitifs -Exercice physique intense
Risque modéré/faible	-DT2 bien contrôlé sous régime seul, antidiabétiques oraux -GLP-1 et/ou insuline basale

La majorité des experts s'accordent sur le fait que les patients diabétiques type 1 devraient surveiller leur glycémie au moins quatre à cinq fois par jour, pendant le jeûne, avant chaque repas et à l'heure du coucher(12).

Pour les patients diabétiques type 2, la fréquence de la surveillance varie, selon le médicament, l'objectif glycémique et l'ajustement des doses médicamenteuses (14). Ceux sous insuline devraient surveiller leur glycémie au moins quatre fois par semaine, dont deux au moins pendant le jeûne et deux après les repas.(15)

La mesure de la glycémie après l'iftar permet de détecter et de réduire considérablement l'hyperglycémie postprandiale (16).

3.3- Indications de l'arrêt du jeûne

Les patients devraient être éduqués pour reconnaître les signes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie (17), effectuer une mesure de la glycémie toutes les fois

qu'ils éprouvent ces symptômes et rompre le jeûne s'il y'a lieu de le faire(18). Il faut aussi rompre le jeûne si la valeur de la glycémie au doigt (GAD) $<0,7$ g/l ou (GAD) > 3 g/l (15).

Les patients et les membres de la famille devraient recevoir des instructions sur la prise en charge de l'hypoglycémie. Généralement 15g d'hydrate de carbone sont suffisants pour corriger un épisode hypoglycémique faible à modéré (18). Une fois l'hypoglycémie traitée, les patients devraient refaire une mesure de la glycémie 15-20 minutes après(19)

3.4- Ajustement médicamenteux

Les objectifs principaux de l'ajustement du traitement sont : d'éviter les épisodes d'hypoglycémie pendant la journée de jeûne, d'hyperglycémie après la rupture du jeûne et de maintenir un bon équilibre glycémique pendant tout le mois de Ramadan(21).

Le type de médicament que le patient prend a une influence sur les risques potentiels du jeûne.

L'adaptation du traitement est donc fonction du patient (type de diabète) mais aussi du type de médicament pris (22).

3.4-1- Ajustement médicamenteux chez les diabétiques type 1

Les patients diabétiques de type 1 observant le jeûne sont considérés comme des patients à très haut risque. (6).

Cependant, l'étude EPIDIAR (1) a montré que plus de 40% des patients diabétiques observaient le jeûne pendant au moins 15 jours pendant le Ramadan.

C'est pour cela que l'IDF suggère que tous les patients diabétiques type 1 devraient être sous surveillance glycémique stricte en plus de l'ajustement thérapeutique. (21)

L'ajustement des doses d'insuline est résumé dans le tableau II.

Tableau II: Ajustement des doses d'insuline(24)»

Insuline	Fréquence de prise par jour	Ajustement recommandé pendant le Ramadan
Insuline de longue durée d'action	-Une fois	• dose réduite de 15–30% à prendre à l'Iftar
	-Deux fois	• 1/2 de la dose du soir au Sohour et dose matinale normale à l'Iftar
Insuline de courte durée d'action	• Dose normale à l'Iftar et dose du déjeuner au dîner	
	• Dose du Sohour réduite de 50%	
Insuline pré-mélangée	-Une fois	• Dose normale à l'Iftar
	-Deux fois	• 1/2 de la dose du soir au Sohour et dose matinale normale à l'Iftar
	-Trois fois	• Dose de l'après-midi éliminée et doses de l'Iftar et du Sohour ajustées • Ajuster la dose tous les 3 jours
Pompe à insuline	-Basal	• Dose réduite de 20-40% durant les 3-4 dernières heures du jeûne • Dose augmentée de 0-30% juste après l'Iftar
	-Bolus	• A adapter en fonction de la teneur en glucides et à la sensibilité à l'insuline

3.4-2- Ajustement médicamenteux chez les diabétiques type 2

Les patients diabétiques type 2 sous régime et exercice physique peuvent jeûner sans aucun risque significatif. Pour ceux qui sont sous insuline et à moindre risque sous antidiabétiques oraux, le jeûne peut présenter certaines difficultés(9, 23) Par conséquent, l'ajustement médicamenteux devrait

être individualisé en fonction des antécédents, pathologiques, de la qualité de l'équilibre glycémique avant le mois de ramadan et du type du traitement antidiabétique. Les détails des ajustements de dose pour les différents antidiabétiques oraux ainsi que pour l'insuline chez les patients diabétiques type 2 sont présentés dans les tableaux II et III (24)



Tableau III: Ajustement des doses d'antidiabétiques oraux(24)»

Antidiabétiques oraux	Fréquence de prise par jour	Ajustement recommandé pendant le Ramadan
Metformine	-Une fois -Deux fois -Trois fois	• Une prise à l'Iftar • Une prise aux deux repas : Iftar et Sohour • 2/3 de la dose journalière à l'Iftar et 1/3 au Sohour
Sulfamides hypoglycémiantes	-Une fois -Deux fois	• Une prise à l'Iftar • ½ de la dose du soir au Sohour et dose matinale normale à l'Iftar
Glinides	• Dose journalière peut être réduite ou divisée sur deux prises selon les repas à prendre à l'Iftar et au Sohour	
Glitazones	• Ajustement non requis	
Inhibiteurs de la DPP-4	• Ajustement non requis	
Acarbose	• Ajustement non requis	
Inhibiteurs de la SGLT₂	• Dose titrée 6 semaines avant Ramadan • Ajustement non requis	
Agonistes des récepteurs du GLP-1	• Ajustement non requis	

3.5- Prise en charge diététique

Le changement du mode de vie alimentaire durant le mois de Ramadan, de part sa dimension collective et festive encourage à la surconsommation. Durant cette période, l'alimentation est alors plus riche en sucres et en graisses et pauvres en fibres (25).

Dans ces conditions, l'équilibre glycémique des patients diabétiques est perturbé (26).

Le poids n'est également pas stable durant cette période. En effet, l'étude EPIDIAR(1) a montré qu'environ 15 à 30% des patients diabétiques gagnent ou perdent du poids au cours du mois de Ramadan. Par conséquent, un plan de nutrition individualisé devrait être suivi par chaque patient afin d'assurer une alimentation équilibrée permettant de réduire la probabilité de développement de complications d'une part et une prise de poids d'autre part (25). Une cible calorique de 1800 kcal/jour pour l'homme et de 1200-1500 kcal/jour pour la femme est optimale

pour la réduction de poids corporel des patients diabétiques observant le jeûne. De plus, tout l'apport calorique devrait être divisé sur deux ou trois repas pour éviter l'hypo et l'hyperglycémie(28). Les principaux conseils diététiques qui devraient être suivis pendant le Ramadan sont :

- Divisez les calories quotidiennes entre le Sohour et l'Iftar, plus 1 à 2 casse-croûte si besoin
- Assurer des repas équilibrés avec beaucoup de fruits et légumes et éviter les desserts sucrés
- Inclure des aliments à index glycémique bas et riches en fibres.
- Réduire au minimum les nourritures qui sont riches en graisses saturées
- Réduire les quantités d'huile utilisées lors de la cuisson des aliments
- Boire beaucoup d'eau ou d'autres boissons non sucrées entre le coucher et le lever de soleil.

Conclusion

Le diabète est une maladie chronique, qui peut autoriser le patient à ne pas jeuner. Le médecin, après caractérisation du patient diabétique selon les niveaux de risque, pourrait l'autoriser ou pas à jeuner. Le patient, en cas de jeûne, devrait alors suivre les conseils de ce dernier concernant : l'évaluation de

sa glycémie, les situations imposant l'arrêt du jeûne, l'ajustement des médicaments durant cette période ainsi que les règles hygiéno-diététiques.

Les patients qui s'obstinent à jeuner contre avis médical pourraient s'exposer à des risques d'hypo ou d'hyperglycémie, acidocétose, une déshydratation et un risque de thrombose.

Références :

1. Salti I, Bénard E, Detournay B, Bianchi-Biscay M, Brigand CL, Voinet C, et al. A Population-Based Study of Diabetes and Its Characteristics During the Fasting Month of Ramadan in 13 Countries: Results of the Epidemiology of Diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care* [Internet]. 1 oct 2004 [cité 4 déc 2017];27(10):2306-11. Disponible sur: <http://care.diabetesjournals.org/content/27/10/2306>
2. Babineaux SM, Toaima D, Boye KS, Zagar A, Tahbaz A, Jabbar A, et al. Multi-country retrospective observational study of the management and outcomes of patients with Type 2 diabetes during Ramadan in 2010 (CREED). *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. juin 2015;32(6):819-28.
3. Karamat MA, Syed A, Hanif W. Review of diabetes management and guidelines during Ramadan. *J R Soc Med*. avr 2010;103(4):139-47.
4. Collège des enseignants de nutrition. Utilisation des substrats énergétiques [Internet]. [cité 15 févr 2018]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_7/site/html/2.html
5. Zantar A, Azzoug S, Belhimer F, Chentli F. Diabète et Ramadan. *Presse Médicale* [Internet]. nov 2012 [cité 22 nov 2017];41(11):1084-8. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498212004149>
6. Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J, Fahdil I, Fahmy M, Hafez S, et al. Recommendations for Management of Diabetes During Ramadan: Update 2010. *Diabetes Care* [Internet]. 1 août 2010 [cité 22 nov 2017];33(8):1895-902. Disponible sur: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc10-0896>.
7. Hassanein M, Al-Arouj M, Hamdy O, Bebakar WMW, Jabbar A, Al-Madani A, et al. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines. *Diabetes Res Clin Pract*. 1 avr 2017;126:303-16.
8. Benaji B, Mounib N, Roky R, Aadil N, Houti IE, Moussamih S, et al. Diabetes and Ramadan: Review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. août 2006 [cité 29 nov 2017];73(2):117-25. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822706001215>.
9. Hui E, Bravis V, Hassanein M, Hanif W, Malik R, Chowdhury TA, et al. Management of people with diabetes wanting to fast during Ramadan. *BMJ* [Internet]. 22 juin 2010 [cité 18 janv 2018];340:c3053. Disponible sur: <http://www.bmj.com/content/340/bmj.c3053>.
10. Bejai-a-Rhamadan-YBA.pdf [Internet]. [cité 17 janv 2018]. Disponible sur: http://www.samidz.com/upload/jounee_mfc/bejaia_2013/Bejai-a-Rhamadan-YBA.pdf.
11. Kouidrat Y, Amad A, Lalau JD. Diabète et ramadan. *Corresp EN Metab Horm DIABETES Nutr*. 2013;17(10):338-+.
12. Faire ou ne pas faire le jeûne lorsqu'on est diabétique ? [Internet]. *Diabète Analytics*. [cité 10 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.diabeteanalytics.fr/vecuetperception/actualites/abstract12>.
13. Jabbar A. Glucose monitoring during Ramadan. *J PMA J Pak Med Assoc*. mai 2015;65(5 Suppl 1):S51-53.



14. Comment faire le ramadan sans nuire à ma santé ? [Internet]. [cité 10 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/alimentation-diabete/avis-medecin-ramadan>.
15. Benjamin EM. Self-Monitoring of Blood Glucose: The Basics. Clin Diabetes [Internet]. 1 janv 2002 [cité 11 avr 2018];20(1):45-7. Disponible sur: <http://clinical.diabetesjournals.org/content/20/1/45>.
16. Jabbar A. Glucose monitoring during Ramadan. JPM J Pak Med Assoc. mai 2015;65(5 Suppl 1):S51-53.
17. Recognizing & Treating Hypoglycemia, Hyperglycemia & Other Diabetes-related Health Problems [Internet]. [cité 22 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.jems.com/articles/print/volume-38/issue-12/features/recognizing-treating-hypoglycemia-hyperglycemia.html>
18. Hassanein M, Belhadj M, Abdallah K, Bhattacharya AD, Singh AK, Tayeb K, et al. Management of Type 2 diabetes in Ramadan: Low-ratio premix insulin working group practical advice. Indian J Endocrinol Metab [Internet]. 11 janv 2014 [cité 22 janv 2018];18(6):794. Disponible sur: <http://www.ijem.in/article.asp?issn=2230-8210;year=2014;volume=18;issue=6;spage=794;epage=799;aulast=Hassanein;type=0>
19. Ibrahim M, Abu Al Magd M, Annabi FA, Assaad-Khalil S, Ba-Essa EM, Fahdil I, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2015. BMJ Open Diabetes Res Care [Internet]. 16 juin 2015 [cité 4 déc 2017];3(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4477152/>
20. Diabetes complications – information for school staff [Internet]. Diabetes UK. [cité 23 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.diabetes.org.uk/guide-to-diabetes/your-child-and-diabetes/schools/school-staff/complications>.
21. Ramadan et diabète [Internet]. [cité 3 janv 2018]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2008_GUNDESLI_DAGTEKIN_SERIFE.pdf.
22. IDF-DAR-Practical-Guidelines_15-April-2016_low.pdf [Internet]. [cité 4 déc 2017]. Disponible sur: http://www.daralliance.org/daralliance/wp-content/uploads/IDF-DAR-Practical-Guidelines_15-April-2016_low.pdf
23. Hui E, Bravis V, Hassanein M, Hanif W, Malik R, Chowdhury TA, et al. Management of people with diabetes wanting to fast during Ramadan. BMJ [Internet]. 22 juin 2010 [cité 18 janv 2018];340:c3053. Disponible sur: <http://www.bmj.com/content/340/bmj.c3053>
24. Sadikot S, Jothydev K, Zargar AH, Ahmad J, Arvind SR, Saboo B. Clinical practice points for diabetes management during RAMADAN fast. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. 1 déc 2017 [cité 11 déc 2017];11(Supplement 2):S811-9. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402117301935>
25. Bencharif M, Dahili K, Benseghir L, Benabbas Y. Effet du jeûne du Ramadan sur l'alimentation et l'activité physique : comparaison selon l'âge et le genre. Nutr Clin Métabolisme [Internet]. mai 2017 [cité 22 nov 2017];31(2):140-50. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0985056217300018>
26. Monnier L, El Azrak A, Rochd D, Colette C, Bonnet F. Ramadan et diabète : est-ce un problème ? Considérations pratiques et apport de la mesure continue de la glycémie. Médecine Mal Métaboliques [Internet]. 1 oct 2015 [cité 29 nov 2017];9(6):591-9. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255715302236>
27. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. Diabetes Care. nov 2013;36(11):3821-42.
28. Aadil N, Houti IE, Moussamih S. Drug intake during Ramadan. BMJ [Internet]. 2 oct 2004 [cité 4 déc 2017];329(7469):778-82. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC521001/>.

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Essaydali publie des articles originaux cliniques, des travaux originaux biologiques ou expérimentaux (sciences du médicament, officine, industrie...), des éditoriaux, des mises au point, des lettres à la rédaction. Les articles originaux ne doivent pas avoir fait l'objet de publication antérieure ni être simultanément soumis pour publication dans une autre revue.

La longueur des manuscrits (non compris les références) ne dépasse pas 10 pages dactylographiées (double interligne) pour les articles originaux.

Les articles sont adressés par le bureau de la SSPT pour avis à des lecteurs qui restent anonymes.

Les articles doivent être adressés soit sur support numérique à un membre du comité de rédaction dont l'adresse figure sur le site web de la SSPT (www.sciencespharmaceutiques.org.tn) soit sous forme de manuscrits plus un CD, (dactylographié en double interligne avec une marge de 2,5 cm sur chaque bord) sur word en triple exemplaire, qui doivent être envoyés à l'adresse suivante :

Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie, Maison du Pharmacien, 56 Rue Ibn Charaf, 1002 tunis – Belvédère

La première page comportera le titre de l'article qui doit être précis et concis mais informatif

• Le prénom, le nom de chaque auteur, l'adresse complète de l'hôpital ou du centre de recherches dans lequel le travail a été effectué.

• Le nom et l'adresse complète de la personne à laquelle doit être envoyée la correspondance concernant l'article

• L'adresse pour la demande de tirés à part

Les auteurs devront indiquer quatre à cinq mots clefs destinés aux organismes de documentation (ces mots clefs ne figurent pas nécessairement dans le titre).

Le texte de l'article commence à la page 2 par un résumé en Français et en Anglais.

Ce résumé doit être structuré : Pré requis, objectif du travail, méthodes, résultats, conclusions.

• Les abréviations d'unité de mesure et symboles chimiques sont conformes à celles d'utilisation internationalement reconnues. Les mesures de longueur, hauteur, poids et volumes sont dans le système métrique (m, kg, l) ou leurs multiples.

Les abréviations internationales connues sont seules à être utilisées. En ce qui concerne les termes peu courants, il faudra signaler leur signification, entre parenthèse, la première fois qu'ils apparaissent dans le texte. Les notes de bas de page devront être évitées.

Le nom de tout auteur cité dans le texte devra être suivi, entre parenthèses, d'un numéro de renvoi à la bibliographie.

Les tableaux (5 au maximum) doivent être insérés à leur place dans le texte, numérotés en chiffre romain par ordre d'apparition dans le texte, le chiffre doit être placé au-dessus et les notes au-dessous.

Les figures (5 au maximum), graphiques, dessins ou photographies doivent être insérés à leur place dans le texte, numérotés en chiffres arabes, par ordre d'apparition dans le texte et leur emplacement précisé. Ils doivent être accompagnés d'une légende comprenant un titre court et des explications. Ces tableaux et figures doivent être aussi clairs que possible.

Les références sont numérotées selon l'ordre d'apparition dans le texte (chiffres arabes).

Elles sont présentées strictement selon les indications suivantes: en règle générale tous les auteurs sont listés s'ils sont 5 ou moins puis suivis de "et al" à partir du 5^e auteur.

Exemples :

- Articles originaux :

Houeto JL, Gout O : . Manifestations neurologiques des infections. Gastroenterology 1980; 79 : 3114-3120

- Chapitre d'un livre :

Houeto JL, Gout O : . Manifestations neurologiques des infections. In Souleyrand, Encycl Med Chir Ed. Elsevier Masson, Paris, 1980; pages: 31-50

Les Remerciements figurent en bas de page ou fin d'article.

Le Comité de Rédaction se réserve le droit de renvoyer aux auteurs, avant toute soumission à l'avis des lecteurs, les manuscrits qui ne seraient pas conformes à ces modalités de présentation.



Etude des éléments traces dans la maladie d'Alzheimer

Afef Achouri^{2,3}, Najla Jouini², Samia Ben Sassi^{1,2}, Ines Ben Abdelaziz^{1,2}, Samir Belal^{1,2}, Fayçal Hentati¹, Abderrazak Hedhili⁴, Taieb Ben Messaoud³

- 1- Laboratoire de neurobiologie moléculaire et neuropathologie - Institut de Neurologie de Tunis
- 2- Laboratoire de neuroscience – Faculté de Médecine de Tunis
- 3- Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire – Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis
- 4- Laboratoire CAMU- Tunis

Resumé

Introduction : notre étude a pour objectif la détermination des variations de concentration du zinc, cuivre, fer, albumine, ceruloplasmine et transferrine dans le plasma afin d'évaluer leurs implications dans les démences en général et dans la maladie d'Alzheimer en particulier.

Matériel et méthodes : Nous avons dosé ces différents éléments dans le plasma chez une population de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, de Mild Cognitive Impairment (MCI), et d'autres types de démence. Les concentrations trouvées ont été comparées à celles d'une population témoin.

Résultats : Nos résultats montrent une légère différence entre les concentrations moyennes du fer, albumine, ceruloplasmine et transferrine chez les patients par rapport aux témoins.

En outre, on constate que la concentration du cuivre des patients est supérieure ($p = 0.07$) à celle des témoins par contre celle du zinc est inférieure ($p=0.00$).

Discussion : Les résultats de notre étude concordent avec ceux de nombreuses études précédentes, mais ils restent controversés. Les contradictions notées en comparaison avec d'autres études peuvent être dues à des facteurs divers tels que l'âge des patients sélectionnés, les facteurs génétiques, la différence des méthodes analytiques et le nombre limité des patients.

Conclusion : Notre étude rapporte des preuves analytiques à l'hypothèse de l'implication des métaux et leurs transporteurs dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer et ouvrent de nouvelles perspectives de recherche.

Abstract

Introduction : Our study aims at determining the changes in concentration of zinc, copper, iron, albumin, ceruloplasmin and transferrin in the plasma in order to evaluate their involvement in dementia in general and Alzheimer's disease in particular.

Method : We assayed these different elements in the plasma in a population of patients with Alzheimer's disease, Mild Cognitive Impairment, and other types of dementia. The concentrations found were compared with those of a population of healthy controls.

Results : In our study, there was a slight difference between the iron, albumin, ceruloplasmin and transferrin concentration in patients. In addition, the concentration of copper in patients is higher ($p=0.007$) than in controls, whereas that of zinc is lower ($p=0.00$).

Discussion : The results of our study are consistent with those of many previous studies, but they remain controversial. The contradictions noted in comparison with other studies may be due to many factors such as the age of the patients, genetic factors, the difference of analytical methods, limited number of patients.

Conclusion : Our study provides analytical evidence for the hypothesis of the involvement of metals and transporters in the pathogenesis of Alzheimer's disease and opens new research perspectives.

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, métaux lourds, Protéines de transports.

Key words : Alzheimer's disease, heavy metals, proteins of transport, Mild Cognitive Impairment.

Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est la forme de démence la plus fréquente chez les personnes âgées, elle représente environ 65% des cas de démence. C'est une maladie dégénérative qui engendre un déclin progressif des facultés cognitives et de la mémoire, elle évolue graduellement et touche surtout la mémoire à court terme dans ses débuts. Avec le temps, la personne atteinte a de plus en plus de difficultés à mémoriser les événements ; à reconnaître les objets et les visages, à se rappeler de la signification des mots et à exercer son jugement.

La prévalence et l'incidence de la maladie croissent de façon exponentielle chez les individus de 60 ans ou plus, variant selon les zones géographiques.

En effet, la maladie est devenue de plus en plus fréquente surtout dans les pays développés du fait de l'augmentation de l'espérance de vie. De plus, les nouveaux outils techniques et scientifiques ont permis de mettre en évidence les facteurs intervenant dans cette maladie.

En ce qui concerne la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, on suppose que l'accumulation excessive du peptide A β dans le cerveau est à l'origine de la maladie entraînant la formation des plaques séniles. De plus, plusieurs études ont suggéré le rôle important du stress oxydatif et des éléments traces dans la pathogénie de la MA.

L'hypothèse de l'implication du métal dans la MA se concentre maintenant sur une triade de métaux de transition, le fer, le zinc, le cuivre et de leurs transporteurs, la transferrine, l'albumine et la ceruloplasmine, qui sont essentiels pour le fonctionnement du cerveau.

L'objectif de ce travail est d'étudier les variations de ces métaux lourds et de leurs transporteurs chez les malades fortement suspects de la maladie d'Alzheimer.

Matériel et Méthodes

Population d'étude

Tous les sujets analysés étaient consentants et informés de l'objectif de notre travail.

Nous avons sélectionné 50 patients suivis pour une démence à la consultation de mémoire durant la période de Septembre 2013 à Septembre 2015. Les différentes données cliniques, neuropsychologiques, neuroradiologiques et biologiques de ces patients ont été présentées lors d'un staff de neuropsychologie, réunissant des neurologues et des neuropsychologues. La plupart des patients inclus dans cette étude sont des patients Alzheimer, d'autres sont sujets à des Mild cognitive impairment (MCI) et autres démences.

Les patients ont été sélectionnés selon les critères d'inclusion.

- Une affection neurologique entraînant des troubles cognitifs et/ou comportementaux (Maladie d'Alzheimer, MCI, démence à corps de Lewy, démences vasculaires ...).
- Consentement signé
- Aucune affection neurologique
- Age > 50 ans
- Pas d'antécédents familiaux d'une maladie neurologique

Nous avons également sélectionné des sujets témoins âgés de plus de 65 ans, sans troubles cognitifs consultant dans le service de neurologie pour une pathologie chronique du système nerveux périphérique ou pour des pathologies centrales autres qu'une démence, il s'agit de sujets sains qui n'ont aucun antécédent personnel ou familial d'ordre cognitif ou psychiatrique ni d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Méthodes

Diagnostic de la maladie d'Alzheimer

- Données anamnestiques

A travers un interrogatoire du patient et/ou de sa famille (conjoint ou l'aidant principal du patient), nous avons précisé l'âge, le sexe, le statut matrimonial, les antécédents personnels et familiaux du patient, les traitements antérieurs et actuels, le niveau de scolarité, l'activité professionnelle antérieure et la latéralité du patient.

Pour chacune des fonctions cognitives, nous avons recherché s'il s'agissait de troubles de la mémoire



des faits récents et/ou des faits anciens (biographie du patient), de troubles de l'orientation temporo-spatiale, de troubles des fonctions exécutives du jugement et de la pensée abstraite, de troubles du langage, d'apraxie ou d'agnosie.

L'évolution et l'impact des troubles cognitifs sur les activités quotidiennes ont été également recherchés. L'interrogatoire a permis de noter le comportement du patient, l'existence ou non d'une anosognosie et sa collaboration aux différentes étapes de l'examen médical.

- Examen clinique

Un examen neurologique et somatique complet a été pratiqué. Il a permis d'apprécier l'état général et cardio vasculaire, le degré de vigilance (à la recherche d'une confusion mentale) et les déficits sensoriels (visuels ou auditifs) et moteurs pouvant interférer avec la passation des tests neuropsychologiques.

- Evaluation neuropsychologique

Un bilan neuropsychologique approfondi utilisant des tests neuropsychologiques validés et normalisés adaptés à la population Tunisienne par l'unité de Recherche « Neuropsychologie clinique et langage » du service de Neurologie de l'Hôpital Charles Nicolle de Tunis a été pratiqué. Ce bilan exhaustif a évalué chacune des fonctions cognitives et tout particulièrement la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, les fonctions exécutives, l'attention et les fonctions instrumentales (langage, praxie, gnosie, fonctions visuo-constructives).

- Imagerie cérébrale

Elle a été effectuée chez tous les patients. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale a été préférée au scanner cérébral et pratiquée systématiquement.

La neuroradiologie a permis d'exclure l'existence d'une étiologie neurochirurgicale de démence (processus expansif, hématome sous dural chronique, hydrocéphalie à pression normale ...) et de rechercher des lésions dégénératives ou vasculaires. Elle a permis également par une analyse qualitative d'apprécier l'atrophie cortico-sous corticale et de rechercher l'existence d'une atrophie hippocampique.

- Diagnostic étiologique positif de la MA

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer chez nos patients a été retenu selon deux critères diagnostiques : les critères de la DSM IV [1] et NINCDS-ADRDA [2]. Le diagnostic de la démence a été retenu selon les critères de DSM IV, celui du MCI est un diagnostic possible ou probable.

- Etude des paramètres biochimiques

Les prélèvements de sang héparinés ont été centrifugés à 4000g pendant 10 minutes. Le plasma est ensuite aliquoté par fraction de 500µl dans des tubes en polypropylène et conservés à -80°C. Avant les dosages, ont été effectuées une décongélation de 15 minutes et une centrifugation de 5 minutes à 1000g.

- Les concentrations

Les concentrations de l'albumine, ceruloplasmine et transferrine ont été déterminées par immunoturbidimétrie à l'aide de l'analyseur COBAS INTEGRA 400 PLUS et celle du fer par colorimétrie à l'aide de l'analyseur COBAS 6000 au Laboratoire de Biochimie de l'Hôpital d'Enfants Béchar Hamza de Tunis. Celles du cuivre et du zinc ont été dosés par spectrométrie d'absorption atomique à flamme au laboratoire de Biologie et de Toxicologie du centre d'assistance médicale urgente et de réanimation de Tunis.

- Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel EPSS version 19.0 en comparant les concentrations des différents éléments dosés aux valeurs de référence. Pour chaque paramètre quantitatif, nous avons calculé la moyenne et l'écart-type dans les deux groupes de population. Les effets des moyennes sur les différentes variables ont été testés par l'analyse de variance (oneway ANOVA). Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme significative.

Notre population d'étude est composée de 50 patients dont 52% sont de sexe masculin et 48% sont de sexe féminin, répartie en 3 groupes : MA, MCI et autre démences (figures 1 et 2).

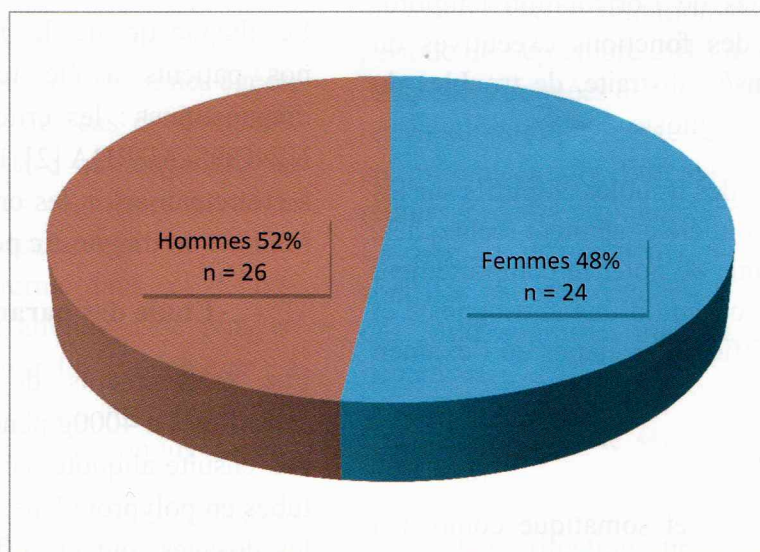


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

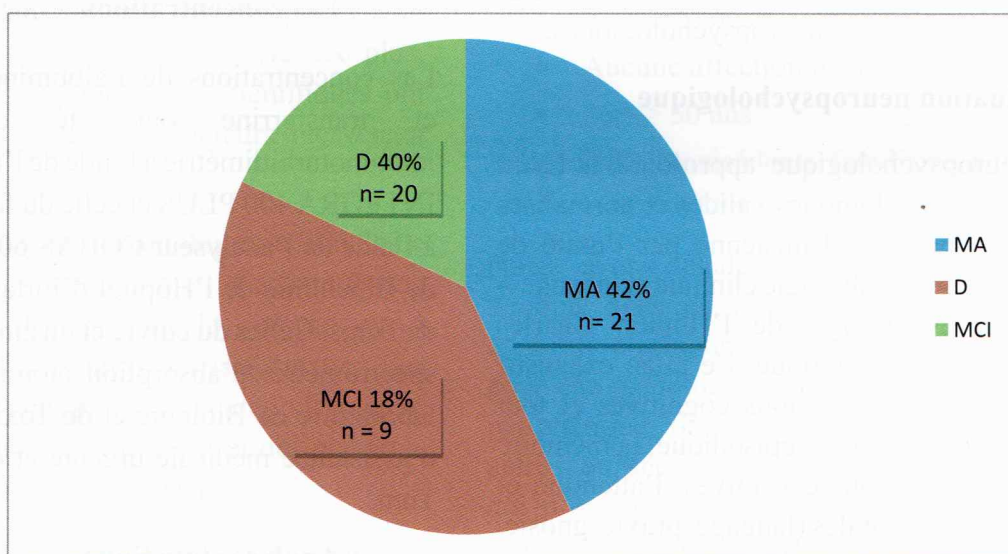


Figure 2 : Répartition des différents groupes de patients

MA : Maladie d'Alzheimer

D : Démences

MCI : Mild Cognitive Impairment

* Notre population d'étude est composée de 7 témoins sains. Bien que leur nombre soit peu élevé ; leur taux de Zn, Cu, Fe, Albumine, Ceruloplasmine et transferrine dans le plasma se situe dans l'intervalle des valeurs usuelles (Tableau 1).



Tableau 1 : les valeurs de référence des concentrations dans le plasma des sujets témoins

Paramètres	Valeurs de référence	Témoins (moyenne $\pm$ écart-type)
Zinc ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	100-160	107.28 $\pm$ 38.27
Cuivre ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	80-160	109.28 $\pm$ 27.75
Fer ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	12- 30	19.46 $\pm$ 7.3
Albumine (g/l)	35.6-46.1	40.49 $\pm$ 319
Ceruloplasmine (g/l)	0.15-0.404	0.22 $\pm$ 0.063
Transferrine (g/l)	1.94-3.39	2.60 $\pm$ 0.54

Les résultats des dosages du zinc, cuivre, fer, albumine, ceruloplasmine et transferrine dans les plasmas des malades et des témoins sont illustrés dans le tableau 2.

On note une légère différence entre les concentrations moyennes du fer, albumine, ceruloplasmine et transferrine chez les patients par rapport aux témoins ; sans aucune différence significative.

En outre, on constate que la concentration moyenne du cuivre dans le sérum des patients est supérieure à celle des témoins ($p=0.07$). Alors que la concentration moyenne du zinc dans le sérum des patients est significativement inférieure à celle des témoins ($p<0.05$).

Tableau 2 : Concentrations moyennes du zinc, cuivre, fer, albumine, ceruloplasmine et transferrine chez les patients et les témoins dans le plasma

Paramètres	Patients (moyenne $\pm$ écart-type)	Témoins (moyenne $\pm$ écart-type)	P
Zinc ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	68.75 $\pm$ 30.66	107.28 $\pm$ 38.27	<0.05
Cuivre ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	145.93 $\pm$ 51.54	109.28 $\pm$ 27.75	0.07
Fer ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	15.07 $\pm$ 6.24	19.46 $\pm$ 7.30	0.11
Albumine (g/l)	39.02 $\pm$ 4.28	40.49 $\pm$ 0.063	0.39
Ceruloplasmine (g/l)	0.257 $\pm$ 0.064	0.22 $\pm$ 0.063	0.21
Transferrine (g/l)	2.55 $\pm$ 0.46	2.60 $\pm$ 0.54	0.77

Le tableau 3 illustre les concentrations moyennes du fer, cuivre, zinc, albumine, transferrine et ceruloplasmine dans le sérum des différents groupes de patients.

Pour les concentrations moyennes du fer, albumine, ceruloplasmine et transferrine, aucune différence significative n'a été notée entre les différents groupes.

En outre, la concentration moyenne du cuivre dans le plasma des patients MA est inférieure à celle des autres groupes ($p=0.019$). Nous avons également observé un concentration du zinc plus inférieure chez les patients MCI par rapport aux autres groupes ($p<0.001$).

Tableau 3 : Les concentrations moyennes du fer, cuivre, zinc, transferrine, ceruloplasmine et albumine au niveau des sérums des différents groupes de patients

Paramètres	Groupe de patients	Moyenne ± écart-type	P
Fer (μmol/L)	MA	15±4.70	0.247
	MCI	12.70±3.40	
	D	14.70±4.60	
Zinc (μg/100ml)	MA	78.90±18.60	0.000
	MCI	64.80±29.90	
	D	153.20±36.60	
Cuivre (μg/100ml)	MA	133.80±34	0.019
	MCI	157.70±29.90	
	D	157.90±32.90	
Transferrine (g/l)	MA	2.60±0.40	0.883
	MCI	2.60±0.30	
	D	2.40±0.30	
Albumine (g/l)	MA	39.10±3.90	0.726
	MCI	39.70±3.30	
	D	39.20±4.10	
Ceruloplasmine (g/l)	MA	0.20±0.07	
	MCI	0.30±0.04	
	DA	0.30±0.07	

Discussion

Notre étude a pour objectif le dosage du zinc, cuivre, fer, albumine, ceruloplasmine, et transferrine dans le plasma d'une population de malades atteints de démence. L'intérêt de l'analyse de métaux lourds (zinc, cuivre et fer) et leurs transporteurs (albumine, ceruloplasmine et transferrine) est double : elle nous a permis en premier temps d'améliorer le diagnostic des démences en général et de la MA en particulier, et d'expliquer en second lieu la physio pathogénie de certains dysfonctionnements au niveau du cerveau.

Le fer est un oligoélément qu'on trouve à l'état de trace dans l'organisme. Il participe à plusieurs

processus physiologiques vitaux tel que le fonctionnement du cerveau incluant la cognition, la mémoire, le comportement et même l'affectation ce qui a constitué le centre d'intérêt de nombreuses études.

La transferrine est la protéine sanguine chargée de transporter le fer. Elle régularise le taux de fer circulant dans le sang en fonction des besoins du corps.

Notre étude s'intéresse au dosage du fer et de la transferrine dans le plasma. Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les concentrations moyennes du fer dans le sérum des



patients et des témoins. Une méta-analyse effectuée par Wang [1] et ses collaborateurs montre des résultats contradictoires entre les différentes études, en effet, deux ont rapporté une augmentation du taux sérique de fer pour les patients atteints de la MA, quatre études ont rapportés une diminution et douze autres ont montré l'absence de différence de taux sérique entre les patients et les témoins, ce qui confirme nos résultats. Cette méta-analyse a montré que même si le rôle du fer dans la pathophysiologie de la maladie ne pouvait pas être écarté ; les résultats ne montrent aucun changement des niveaux sériques de fer chez les patients atteints de MA. Wang et ses collaborateurs ont également effectué une méta-régression qui a révélé que les différences dans les niveaux sériques du fer pouvaient être attribuables aux différents facteurs d'hétérogénéité comme l'âge, et exclut d'autres facteurs comme le pourcentage des femmes et le pays de l'étude.

Crespo et ses collaborateurs ont montré que les taux du fer sérique et de la transferrine sont diminués de façon significative chez les patients atteints de la maladie comparé à des sujets sains [2].

Il est intéressant de noter que cette observation était en accord avec la diminution du transferrin receptor protein (TFRC) qui est le gène codant pour la transferrine. Des études antérieures ont rapporté que le TFRC pourrait être utilisé comme marqueur de l'état du fer cellulaire du fait que son expression régulée par les niveaux de ce métal à l'intérieur de la cellule [2,3].

D'après les résultats de notre étude, le taux moyen du fer et de la transferrine au niveau plasmatique chez les malades est pratiquement égal au taux moyen du fer et de la transferrine chez les témoins. Nos résultats sont en concordance avec l'étude effectuée par Torsdotti et ses collaborateurs qui montrent également l'absence différence significative dans les résultats de dosage du fer et de la transferrine entre les patients Alzheimer et les témoins [4].

Cependant, les taux de ferritine étaient corrélés négativement, et les niveaux sériques de transferrine corrélés positivement avec les scores de Mini Mental Status Examination (MMSE) mais étaient indépendants de l'âge. Ces résultats pourraient indiquer que des niveaux sériques élevés de ferritine et des niveaux sériques bas de transferrine interviennent dans le processus de la maladie mais il est difficile de déterminer si cela est en réponse à l'état pathologique ou à une partie de la pathogenèse.

L'étude de Torsdotti et ses collaborateurs ont trouvé qu'il existe une corrélation négative entre la concentration de la ceruloplasmine et de la ferritine chez les patients MA; reflétant une relation inverse entre la ceruloplasmine et la ferritine ce qui peut expliquer l'augmentation de la concentration du fer dans les tissus des patients atteints de la MA par rapport aux témoins [4].

Le cuivre est un cofacteur essentiel pour de nombreuses enzymes dans le système nerveux central, il peut servir également de médiateur de production de radicaux libres. Il intervient dans la stimulation des fonctions cognitives.

La ceruloplasmine est la protéine de transport du cuivre dans le sang d'origine hépatique. Elle est aussi impliquée dans le métabolisme du fer de part son activité ferropéroxydase.

Le taux sérique de cuivre dans notre étude est plus élevé chez le groupe de patients, mais cette augmentation est non significative. L'existence des dysfonctions systémiques du Cu dans la MA est un sujet controversé. En effet, de nombreuses études ont rapporté une augmentation du Cu circulant pour les patients atteints de la MA par rapport aux témoins sains. D'autre ont noté l'absence de variations du taux de Cu circulant. Toutefois, deux autres études récentes ont rapporté une diminution des taux sériques et plasmatiques de Cu dans le cadre de la MA.

Une de ces études rapporte une diminution du taux plasmatique de Cu dans les formes sévères versus les formes moins sévères de la MA. Une autre étude montre une corrélation directe entre le taux plasmatique de Cu diminué et le déclin cognitif [5].

L'hypothèse initiale était qu'un léger défaut dans l'incorporation du cuivre dans la ceruloplasmine pourrait être à la base d'une légère mais significative augmentation du cuivre libre retrouvée dans la MA et que, en atteignant le cerveau, il pourrait interagir avec une toxicité déclenchante.

De plus, plusieurs études ont démontrés le lien entre la toxicité du cuivre et le déclin cognitif chez les patients atteints de la MA, une toxicité basé sur le stress oxydatif via les métaux dans les réactions de Fenton et Haber Weiss. D'autre part, la thérapie basée sur la supplémentation orale de cuivre pour les sujets atteints de la MA a échoué, et de nombreuses études ont démontré depuis 1990 que l'hyper-métallisation des peptides A β peut induire à un stress oxydatif, une production de peroxyde d'hydrogène et une formation des plaques amyloïdes.

D'autres études portant sur le cuivre systémique chez des sujets atteints de la MA montrent une augmentation du taux de cuivre labile au niveau du cerveau favorisant le déclin cognitif. Une récente méta-analyse, a abordé la notion de fraction de cuivre non liée à la ceruloplasmine, elle a démontré que cette fraction semble être altérée dans la MA.

Le zinc est un oligo-élément essentiel, il se trouve à dose infinitésimale de l'ordre de 2 à 3 g, ce qui n'empêche pas cette mini-quantité de jouer de multiples rôles. Le zinc est nécessaire pour les réactions redox, il possède un intérêt structural et catalytique dans plus de 300 enzymes et facteurs de transcription. Le zinc a un pouvoir anti oxydant très important et il serait très bénéfique dans la prévention de la dégénérescence cellulaire.

L'albumine est la protéine la plus représentée dans le sang. Elle joue un ensemble de rôles qui la rend indispensable à l'organisme. Elle participe entre autre au transport du zinc dans l'organisme.

Dans notre étude, le taux sérique du zinc est diminué significativement chez les patients par rapport aux témoins ($p < 0.005$), par contre la concentration sérique de l'albumine est très légèrement augmentée par rapport aux témoins ($p = 0.39$).

Nos résultats sont en concordance avec ceux de l'étude menée par Vural et ses collègues dans laquelle ils ont rapporté un taux plasmatique de zinc diminué dans le groupe de patients atteints de MA [7].

Bien que certains chercheurs ont trouvé des niveaux plus élevés de zinc chez les patients de MA que dans les contrôles normaux, d'autre n'ont pas noté une différence significative [6].

En outre, en accord avec nos résultats, la carence en zinc chez les patients atteints de MA a été signalée et on a émis l'hypothèse qu'un déficit en Zn pourrait être l'un des facteurs contribuant au développement de la MA [7].

De plus, une étude récente a décrit l'accumulation de zinc dans le tissu néocortical post-mortem de patients atteints d'Alzheimer qui était en corrélation avec l'augmentation des niveaux d'amyloïdes tissulaires. Les auteurs ont suggéré que le zinc pourrait être le facteur principal des changements neuronaux menant à la démence. La réduction des concentrations plasmatiques de Zn pourrait être le résultat de l'accumulation de Zn dans le tissu en plus des facteurs alimentaires [8,9].

Dans notre étude le niveau du zinc chez les patients

atteints de MCI est significativement plus inférieur que chez les patients MA et autres démences.

Cependant, Wang et ses collaborateurs confirment qu'il y a une diminution significativement statistique chez les hommes atteints de MCI, comparativement aux femmes atteintes de MCI et des sujets témoins normaux. Dans l'ensemble, ces données suggèrent une diminution significative du Zn sérique chez les hommes atteints de MCI. Ceci peut être expliqué par la perte de l'affinité de Zn pour son transporteur observée dans des études antérieures et suggèrent qu'il peut y avoir des différences plus prononcées de sexe dans MCI [10,11].

L'absence de variations du taux sérique d'albumine entre les patients Alzheimer et les témoins ne peut pas exclure le rôle de l'albumine et du zinc dans la pathologie Alzheimer.

Des données actuelles ont montré que le « Humum Serum Albumin » (HSA) est un chélateur de cuivre très puissant. La HSA pourrait retirer le cuivre des plaques amyloïdes A β efficacement. Ainsi, le HSA est une protéine native capable de fonctionner en réduisant l'interaction aberrante de Cu- A β . Le taux de l'albumine dans le LCR doit représenter un facteur de risque et une cible thérapeutique en MA [12,13].

Conclusion

La maladie d'Alzheimer présente un véritable problème de santé publique et se trouve actuellement au cours de nombreux projets de recherche scientifique couvrant les aspects génétiques, physiopathologiques, neuropsychologiques d'imagerie et thérapeutiques tant chez l'animal que chez l'homme.

Notre travail vise l'étude des concentrations sériques des métaux lourds ; fer, cuivre et zinc et leurs transporteurs ; transferrine, ceruloplasmine et albumine en vue de mettre en évidence leurs relations avec la maladie d'Alzheimer.

A cet égard, notre étude a porté sur deux types de population. Nous avons sélectionné 50 patients et 7 sujets témoins remplissant les critères d'inclusion.

Nous avons montré que le taux sérique du fer ainsi que son transporteur la transferrine restent inchangées chez les sujets malades comparé à des sujets sains.

Le taux du zinc diminue considérablement alors que son transporteur l'albumine reste pratiquement



inchangé. De plus le taux sérique du cuivre augmente légèrement par rapport aux témoins par contre la ceruloplasmine est presque normale.

Nos résultats sont en concordance avec de nombreuses études précédentes, mais ils restent controversés. Les contradictions retrouvées en comparant à certaines études peuvent être associées à de nombreux facteurs tel que l'âge, les données génétiques, la technique du dosage, les facteurs environnementaux et nutritionnels.

Notre échantillon est relativement limité en taille, ce travail devrait être complété par une étude sur un échantillon plus large qui confirmerait nos résultats.

En revanche, les résultats de notre étude ont permis de mettre en évidence le rôle des métaux de transition et de leurs transporteurs dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer à travers les conséquences du stress oxydatif conduisant à la mort neuronale. Ces résultats ouvrent également de nouvelles perspectives de recherche afin d'éclaircir les mécanismes biochimique et moléculaire de l'implication des métaux dans la pathogénie de la MA, et afin d'évaluer la possibilité de leur utilisation en tant que marqueurs biologiques de la MA, ainsi qu'à des fins thérapeutiques.

Références

- [1] Wang ZX, Tan L, Wang HF, Ma J, Liu J, Tan MS, et al. Serum iron, zinc, and copper levels in patients with Alzheimer's Disease : A replication study and meta-analyses. *J Alzheimers Dis.* 2015;47(3):565-81.
- [2] Crespo AC, Silva B, Marques L, Marcelino E, Maruta C, Costa S, et al. Genetic and biochemical markers in patients with Alzheimer's disease support a concerted systemic iron homeostasis dysregulation. *Neurobiol Aging.* 2014;35:777-85.
- [3] Tao Y, Wang Y, Rogers JT, Wang F. Perturbed iron distribution in Alzheimer's disease serum, cerebrospinal fluid, and selected brain regions : a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(2):679-90.
- [4] Torsdotti G, Kristinsson J, Snaedel J, Johannesson T. Ceruloplasmin and iron protein in the serum of patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord Extre.* 2011;1:366-71
- [5] Bucossi S, Ventriglia M, Panetta V, Salustri C, Pasqualetti P, Mariani S, et al. Copper in Alzheimer's disease : a meta-analysis of serum, plasma and cerebrospinal fluid studies. *J Alzheimers Dis.* 2011;24(1):175-85.
- [6] Rulon LL, Robertson JD, Lovell MA, Diebel MA, Ehmann WD, Markesbery WR. Serum Zinc levels and Alzheimer's disease. *Biol trace Elem Res.* 2000;75:79-85.
- [7] Vural H, Demirin H, Kara Y, Eren I, Delibas N. Alterations of plasma magnesium, copper, zinc, iron and selenium concentrations and some related erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with Alzheimer's disease. *J Trace Elem Med Biol.* 2010;24(3):169-73.
- [8] Naihou L, Qin Y, Jiayu Li, Rong T, Yi-Yan P. Inhibitory effect of human serum albumin on Cu-induced A β 40 aggregation and toxicity. *Eur J Pharmacol.* 2015;767:160-64.
- [9] Ramirez-Bermudez J. Alzheimer's Disease : Critical Notes on the History of a Medical Concept. *Arch Med Res.* 2012;43:595-99.
- [10] Hau C, Kun-Pei L, Yen-Ching C. Risk Factors for Dementia. *J Formos Med Assoc.* 2009;108(10):754-764.
- [11] Soto M, Reynish E, Nourhashemi F, Vellas B. Aspects cliniques de la maladie d'Alzheimer. *Presse Med.* 2007 ;36 :1491-944.
- [12] Kalaria RN. Cerebrovascular degeneration is related to amyloide- β protein deposition in alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1997:263-71.
- [13] Lewczuk P, Wiltfang J. Neurochemical dementia diagnostics : state of the art and research perspectives. *Proteomics.* 2008;8(6):1292-301.

HYGIÈNE BUCCO-DENTAIRE ET CONSEIL EN OFFICINE

Dr Emira Kaouech Akouri

Pharmacienne d'officine

Introduction

Aujourd'hui, Avoir Une Bouche Saine Et Une Belle Dentition Devient Très Important Dans Notre Société!! Cet Article Est Destiné À Sensibiliser L'Individu À La Pratique D'une Bonne Hygiène Buccodentaire Dès Le Plus Jeune Âge, Et Ce, En Utilisant Des Moyens De Communication Du Plus « Classique » Au Plus Récent. Il Est Certain Qu'une Santé Bucco-Dentaire Satisfaisante Est Corrélée À Un Bon État Général.

Différents acteurs sont concernés à savoir les parents, le dentiste, le médecin généraliste, le pharmacien pour des raisons de compétence, de proximité et de facilité d'accès. Ce dernier a pour rôle de répondre aux attentes de ses patients et joue un rôle primordial dans la santé buccodentaire. Il peut le faire à travers l'affichage et la mise à disposition des patients de dépliants informatifs sur l'hygiène bucco-dentaire mais aussi, jouer un rôle en terme de communication et d'information sur l'hygiène bucco-dentaire de par son rôle de conseil et d'acteur de prévention en santé publique

A l'officine, divers produits et accessoires sont délivrés au comptoir, nous les passons en revue dans cet article, en essayant de faire ressortir le conseil officinal les concernant ;

PRODUITS ET ACCESSOIRES DISPONIBLES EN OFFICINE (Diapo 6)

Dentifrice (1,2) :

Le dentifrice est considéré comme l'élément le plus important par le patient dans la quête d'une hygiène bucco-dentaire satisfaisante,

Il répond à deux actions : une action mécanique à travers le brossage et une action chimique sur la plaque dentaire (blanchir les dents, rafraîchir l'haleine, diminuer une hypersensibilité, ...)

La pâte dentifrice contient des agents :

- polissants, humectants, tensio-actifs,

épaississants, conservateurs, colorants, aromatisants.

- un antiseptique : chlorhexidine, triclosan, sels métalliques
- du fluor ou fluorures ayant une activité cariostatique
- du bicarbonate de sodium qui est abrasif (contre la dyschromie dentaire)
- des extraits végétaux ayant une anti-inflammatoires (contre les gingivites)

En plus des composants de base, le dentifrice renferme un ou plusieurs principes actifs qui diffèrent d'un produit à un autre en fonction de l'indication de celui-ci. Le dosage doit être adapté à l'âge du patient pour éviter les effets indésirables.

Les anti-tâches diminuent l'acidité intra-buccale et donc possèdent une activité cariostatique.

BROSSE À DENTS MANUELLE (3,4) :

Elle est munie d'une tête peu volumineuse mais assez grande, de poils synthétiques (nylon, polyester) dont les pointes sont arrondies, de différentes duretés. Elle permet l'élimination de la plaque dentaire le long de la gencive et dans les espaces proximaux. La dureté dépend de l'état parodontal du patient, l'âge et la dextérité du patient. Il est déconseillé d'utiliser des brosses à poils durs car elles sont traumatiques pour les dents et les gencives.

Il existe aujourd'hui sur le marché bucco-dentaire une multitude de brosses à dents, de toutes marques et de toutes formes. Le patient n'a donc que l'embarras du choix et peut parfois se sentir perdu. Celui-ci doit pourtant être orienté selon des critères simples, pour permettre une élimination de la plaque dentaire dans les meilleures conditions

Fréquence des brossages :

La brosse à dents et le dentifrice sont les deux éléments indissociables pour satisfaire une bonne



hygiène bucco-dentaire. La brosse à dents sert de vecteur à la pâte dentifrice. En plus de remplir un rôle mécanique d'élimination du biofilm et des débris alimentaires, elle possède un rôle dans la prévention des gingivites en réalisant un massage des muqueuses gingivales.

Idéalement, le nombre de brossages est de trois fois par jour, mais il faut tenir compte notamment des facteurs familiaux et scolaires (le matin après le petit déjeuner, et surtout) le soir au coucher. Le dentifrice devra être posé sur la brosse à dents non mouillée préalablement. La brosse à dents sera rangée en position verticale, tête en haut (pas de capuchon car il favorise la stase bactérienne).

Le flux salivaire est moins important la nuit ce qui favorise la prolifération bactérienne. Normalement, le temps nécessaire pour nettoyer l'ensemble de la surface dentaire de manière satisfaisante est de deux à trois minutes.

Il est parfois utile de rappeler que ce n'est pas la quantité du brossage qui compte mais sa qualité ; il n'est pas nécessaire de mettre du dentifrice sur toute la longueur de la brosse, une noisette de la taille de la largeur de cette dernière suffit pour effectuer un brossage satisfaisant.

Techniques de brossage

Les techniques de brossage sont nombreuses. Elles prennent en compte les recommandations visant à éliminer la plaque dentaire. La technique idéale sera celle qui contribue à l'élimination d'un maximum de plaque dentaire avec un minimum de traumatismes et en un minimum de temps. Elle devra également être adaptée à l'âge du sujet et à ses capacités. Aucune technique de brossage n'a prouvé une efficacité supérieure par rapport aux autres, c'est au patient de l'adapter en fonction de sa situation clinique. Parmi ces techniques, on trouve notamment la **brosse à dents électrique (2,3) dont le brossage se fait par mouvements variables** (oscillatoire, vibratoire, pulsatoire 5000-40000 mvts/min de temps du brossage).

Brossettes inter-dentaires (3,4,5)

La brossette inter-dentaire est une brosse à dents miniaturisée. Sur un manche plus ou moins long se trouve une fine tige métallique en acier de 10 mm

environ dotée de poils de diamètres variables.

Ces poils résistants et flexibles sont à section conique ou cylindrique. La brossette va permettre d'éliminer les débris alimentaires situés dans les espaces inter-dentaires et de lutter contre la plaque dentaire en chassant les bactéries présentes dans ces espaces (bactéries pouvant être à l'origine de maladies parodontales). En plus d'une action de nettoyage, la brossette réalisera un massage des gencives au niveau du collet dentaire.

La brossette inter-dentaire sert à compléter le brossage effectué à l'aide de la brosse à dents et du dentifrice. Après avoir choisi la brossette de taille adaptée à l'espace à nettoyer, le patient humidifiera celle-ci avec de l'eau.

Elle peut également être imprégnée avec un bain de bouche antiseptique. Délicatement, la brossette sera introduite dans l'espace inter-dentaire et le patient lui appliquera un mouvement horizontal de va-et-vient afin de nettoyer les surfaces dentaires et la base du collet qui se présentent à elle. Elle a donc des vertus préventive et thérapeutique.

Fils dentaires (5,6,7)

Le fil dentaire reste le plus connu et le plus utilisé des matériels de nettoyage inter-dentaire. Il permet de nettoyer les espaces inter-dentaires trop étroits pour la brosse à dents ou les brossettes. Il peut être ciré, ceci facilitant son glissement ou expansible, il va alors s'épaissir au contact de la salive afin de bien couvrir la surface dentaire à nettoyer. Le fil peut également être porteur de principe actif antiseptique type chlorexidine ou d'arôme, le plus souvent mentholé. Le fil sera conditionné en bobine ou sur un porte-fil. Ce dernier permettra un nettoyage inter-dentaire des zones postérieures, plus difficiles à atteindre.

Le fil dentaire s'utilise au moins une fois par jour, avant le brossage, afin d'optimiser le brossage des dents. Si le patient n'utilise pas de porte fil, il coupera un morceau de fil d'environ 50 centimètres pour qu'il puisse enrouler chaque extrémité de celui-ci autour de chaque majeur et pouvoir disposer d'au moins dix centimètres entre les doigts. Après avoir tendu deux centimètres de fil environ, devant le miroir, il passera délicatement le fil entre les dents en exerçant une pression contrôlée afin de ne pas léser

les gencives et effectuera un mouvement de va-et-vient vertical soigneux le long des faces dentaires et de la gencive libre afin d'éliminer la plaque dentaire.

Hydropulseur (5,6,7)

L'hydropulseur est un jet dentaire qui délivre de l'eau ou un mélange d'air et d'eau. Il est composé d'un manche relié à un socle électrique sur lequel repose un réservoir qu'il faut remplir d'eau avant utilisation (il existe un modèle de « voyage » dans lequel le réservoir est intégré au manche, fonctionnant avec des piles).

Il existe sur le marché des brosses à dents électriques incorporant la fonction hydropulseur (« deux en un »). Ce matériel va permettre d'éliminer les débris alimentaires restants dans les espaces inter dentaires. Il va également réaliser un nettoyage et massage gingival, contribuant ainsi à la diminution du risque de gingivite.

Il est important de signaler au patient que l'hydropulseur ne se substitue pas au brossage et que son utilisation doit être évitée si celui-ci présente à cause de la pression exercée

Les Bains de bouche (5,6,7)

Ils sont destinés à limiter la formation de la plaque dentaire, ou en traitement local d'appoint des affections de la cavité buccale (plaie, aphtes, inflammation, ...) ou en soins postopératoires en chirurgie buccale.

Leur utilisation doit être de courte durée (7 à 10 jours max) afin d'éviter de déséquilibrer la flore buccale (favorable à la survenue de mycoses).

Lors de la délivrance, il est toujours important de rappeler le mode d'utilisation du bain de bouche, notamment s'il nécessite d'être dilué avec de l'eau tiède avant usage. En cas de saignement ou d'irritation, on conseillera toujours d'utiliser un bain de bouche sans alcool. Celui-ci sera également préconisé chez les enfants et chez les personnes en sevrage alcoolique.

- la chlorexidine est un anti-plaque, à large spectre antibactérien, bactéricide à forte concentration et bactériostatique à faible concentration, non toxique, des propriétés anti-inflammatoires.
- la povidone iodée dérivé halogéné à activité antibactérienne sur les bactéries

Gram+ et Gram- responsable de colorations temporaires de la langue et des dents (contre indiquée chez les personnes intolérantes à l'iode, les femmes enceintes et allaitantes)

- autres antiseptiques (ions métalliques, comprimés révélateurs de plaque dentaire, cewin Gum au Xylitol, comprimés pour le nettoyage des prothèses dentaires, gratte – langue.

LES ATTEINTES BUCCO-DENTAIRES DE LA POPULATION RENCONTREE A L'OFFICINE :

Pendant la durée de son exercice officinal, le pharmacien peut être confronté à différentes situations au cours desquelles un patient souffrant de pathologie buccodentaire vient demander conseil. En tant qu'acteur de santé publique et intermédiaire privilégié entre ce patient et son chirurgien-dentiste, le pharmacien, dans la limite de ses compétences et de ses attributions, par des conseils variés et avisés, est à même d'apporter une solution efficace à la plainte de ce patient

La carie (8,9) :

Troisième fléau mondial d'après l'OMS, 20 à 30% des enfants concentrent 80% des caries, surtout les enfants aux milieux socio-économiques bas ou ayant un accès aux soins limité (Archives de pédiatrie 2010, Courson et al.)

En Tunisie, 35% des enfants sont atteints de carie (enquête réalisée en 1991 sur des enfants âgés de 3 à 5 ans, ghedira et al.(10))

Sa prévention primaire repose sur la lutte contre l'apparition de la carie en agissant sur les facteurs de risque (alimentation, bactéries, hôte, temps d'exposition) et sur les facteurs environnementaux (niveau socioéconomique, handicap). Elle nécessite un apport en fluor sous forme de fluorure, un brossage bi-quotidien (au minimum) avec un dentifrice fluoré. La teneur en fluor du dentifrice est adaptée à l'âge du patient afin d'éviter le risque de fluorose

Chez les patient symptomatiques, en cas d'une « rage de dent », on peut conseiller des antalgiques (paracétamol +/- codéine ou caféine) mais pas d'AINS (ibuprofène, aspirine) en raison du potentiel saignement lors d'une extraction dentaire. On peut



aussi conseiller un anesthésique local, de l'HE de clous de girofle.

Une consultation du médecin dentiste est indispensable en cas d'une atteinte de la pulpe dentaire.

Aphthose (11) :

Il s'agit d'une ulcération superficielle de la muqueuse buccale, en forme de cupule ronde ou ovale, recouverte d'une membrane blanche jaunâtre et entourée d'un liseré érythémateux rougeâtre la face interne des joues, les lèvres et la langue (le plancher buccal peut également être atteint). Des questions doivent être posées aux patients : à quelle fréquence cela vous arrive-t-il ? » par exemple afin d'éliminer le risque d'une récurrence importante ; « apparaît-il suite à la consommation d'un aliment particulier ? » afin de déterminer un facteur déclenchant. Le pharmacien peut proposer ensuite un traitement local permettant de calmer la douleur, désinfecter et accélérer la cicatrisation.

On peut conseiller un gel local contenant un antiseptique et/ou un anesthésique (2 à 4 fois/jour pendant 4 à 6 jours), un bain de bouche, après les brossages, ou des solutions à appliquer à l'aide d'un pinceau sur l'aphte (2 à 3 fois / jour).

Halitose (12) :

Il s'agit d'une mauvaise haleine ou une odeur buccale. Elle nécessite une hygiène bucco-dentaire rigoureuse (un nettoyage des espaces inter-dentaires, un brossage des dents avec un dentifrice antibactérien, un brossage de la langue avec **un gratte-langue** ou la brosse à dents). On peut utiliser du chewing-gum sans sucres pour stimuler la sécrétion salivaire et rafraîchir l'haleine. Il faut éviter les aliments riches en soufre (ail, oignon, poireau, ...), de café, de boissons alcoolisées, de tabac.

Dyschromie dentaire (13) :

Il s'agit d'une modification mécanique, chimique et/ou biologique d'un composant de la dent. On peut conseiller un dentifrice « anti-tâches » ou blanchissant (1 à 2 fois/semaine en remplacement du dentifrice habituel)

Au comptoir, le pharmacien prendra en charge les colorations extrinsèques. Afin de corriger une coloration intrinsèque, le patient sera réorienté directement vers son médecin ou son chirurgien dentiste.

Conclusion :

Une bonne hygiène bucco-dentaire permet une meilleure qualité de vie et ce, à plusieurs points niveaux : social, alimentaire...

Références

1. Faure S. Dossier formation « l'hygiène bucco-dentaire à l'officine » *Actualités pharmaceutiques* ; Avril 2010 ; 495
2. Folliguet M. ; Bénétière P. ; Simon-Barboux C. *Hygiène bucco-dentaire* *Actualités pharmaceutiques* ; Avril 2005 ; 440
3. Svoboda J.-M. ; Dufour T. *Prophylaxie des parodontopathies et hygiène bucco-dentaire* Edition Elsevier ; 2004
4. Muster D. *Thérapeutique médicale buccodentaire : moyens et méthodes* Edition Elsevier ; 2004
5. *Le moniteur des pharmacies et des laboratoires Les maux de la bouche* Cahier II du n°2584 ; 28 mai 2005
6. *Le moniteur des pharmacies et des laboratoires Les maux de la bouche* Cahier II du n°2831 ; 15 mai 2010
7. Ben Slama L. ; Djemil M. *Antiseptiques buccaux* *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale*, 2004 ; 105 ,4 , 231-234 Edition Masson ; 2004
8. Trentesaux T. ; Sandrin-Berthon B. ; Stuckens C. ; Hamel O. ; Hervé C. *La carie dentaire comme maladie chronique, vers une nouvelle approche clinique* *La Presse Médicale* ; Février 2011 ; 2 ; 162-166
9. Courson F. ; Assathiany R. ; Vital S. *Prévention bucco-dentaire chez l'enfant : les moyens dont on dispose* *Archives de pédiatrie* 2010 ; 17 : 776-777
10. Ghedira H. ; Maatouk F. ; Stambouli W. ; Jaafoura M. *Enquête sur l'état bucco-dentaire des enfants préscolarisés à Monastir (Tunisie) Le courrier du dentiste 2001 (format électronique)*
11. Gauthier Y. *Les aphtes* *Impact pharmacien* n°227 ; 24 juin 2009
12. Pape G. *L'halitose* *Impact pharmacien* n°231 ; 14 Octobre 2009 ; 52
13. *Le moniteur des pharmacies et des laboratoires* Cahier II du n°2427 ; 12 janvier 2002

LES PLANTES A ACTIVITE ANTIHYPERTENSIVE EN MEDECINE TRADITIONNELLE TUNISIENNE

2^{ème} Partie

Kamel Boukef

Résumé

Notre étude porte sur les plantes utilisées en médecine traditionnelle dans le traitement de l'hypertension artérielle. 20 plantes ont été recensées. Une étude bibliographique a montré que sur les 20 plantes, seules 13 plantes ont fait l'objet de travaux démontrant, l'effet hypotenseur. Nous passerons en revue ces études confirmant l'usage fait de ces plantes en médecine traditionnelle. Huit plantes ont été détaillées dans une 1^{ère} Partie. Dans cette 2^{ème} partie les plantes suivantes seront passées en revue : *Juglans regia* L., *Ajuga iva* Schreb., *Marrubium vulgare* L., *Lawsonia inermis* L., *Olea europea* L., *Punica granatum* L. et *Persica vulgaris* Mill.

Abstract

Our study focuses on plants used in traditional medicine in the treatment of high blood pressure. 20 plants have been identified. A literature review showed that of the 20 plants, only 13 plants were the subject of study demonstrating the hypotensive effect. We will review these studies that confirm the use of these plants in traditional medicine. Eight plants were detailed in a 1st part. In this 2nd part the following plants will be reviewed ; *Juglans regia* L., *Ajuga iva* Schreb., *Marrubium vulgare* L., *Lawsonia inermis* L., *Olea europea* L., *Punica granatum* L. and *Persica vulgaris* Mill.

II. Les plantes utilisées dans le traitement de l'hypertension (suite)

III.

1) *Juglans regia* L.



Noyer

Famille : juglandaceae

Nom vernaculaire : Zouz زوز

Partie utilisée : les feuilles

Des auteurs ont évalué l'effet de l'extrait méthanolique de noix [*Juglans regia* L.] sur l'hypertension induite par la dexaméthasone et les mécanismes possibles chez les rats Wistar.

Les animaux ont été randomisés en 5 groupes: contrôle, extrait de noyau 100 et 200 mg / kg / j, voie orale, (dexaméthasone 0,03) mg / kg / j, sous-cutanée, (dexaméthasone + noyau 100) et 200 mg / kg / j, séparément, (et groupe dexaméthasone + captopril 25) mg / kg / j, par voie orale. (Les animaux ont été traités avec de l'eau, un extrait de noyaux ou de captopril par gavage 4 jours avant et pendant 11 jours de traitement avec une solution saline ou de dexaméthasone. Le 16^{ème} jour, la pression artérielle (PA) a été enregistrée et des échantillons de sang ont



été prélevés pour mesurer l'oxyde nitrique) NO. (Comme le captopril, l'extrait de noix a normalisé l'hypertension induite par la dexaméthasone. Une partie de cet effet bénéfique implique apparemment le maintien de l'équilibre du système redox et la production de NO¹²)

Des auteurs (17) ont étudié, l'activité hypotensive chez 26 chiens et 27 chats, anesthésiés au Pentobarbital sodique. L'extrait utilisé dans les expériences est un extrait alcoolique acidifié de feuilles séchées. La pression artérielle a été enregistrée à partir de l'artère fémorale droite au moyen d'un manomètre à mercure. L'extrait alcoolique des feuilles séchées contiendrait un principe dépresseur qui agirait principalement au moyen d'un réflexe dépresseur ainsi que d'autres réflexes parasympathiques. De plus, l'extrait exercerait, une action vasodilatatrice directe.

2) Ajuga iva L. Schreb.



Ivette musquée

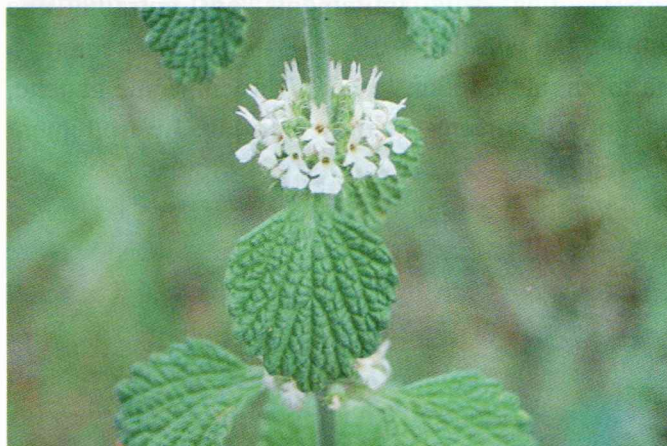
Famille : Lamiaceae

Nom vernaculaire : Chandgoura شندقورة

Partie utilisée : la plante

Un extrait aqueux d'Ajuga iva) L (a été étudié avec pour objectif l'évaluation de l'activité vasculaire ex vivo et in vitro chez des rats Wistar normo tendus. L'administration orale chronique de l'extrait d'Ajuga iva n'a pas affecté de manière significative la pression artérielle systolique. Sur l'aorte isolée des rats traités par Ajuga iva, la réponse contractile à la noradrénaline était diminuée par rapport aux réponses obtenues sur l'aorte des rats non traités. (7)

3) Marrubium vulgare L.



Marrube blanc

Famille : Lamiaceae

No vernaculaire : Oumarroubi أم أروبية

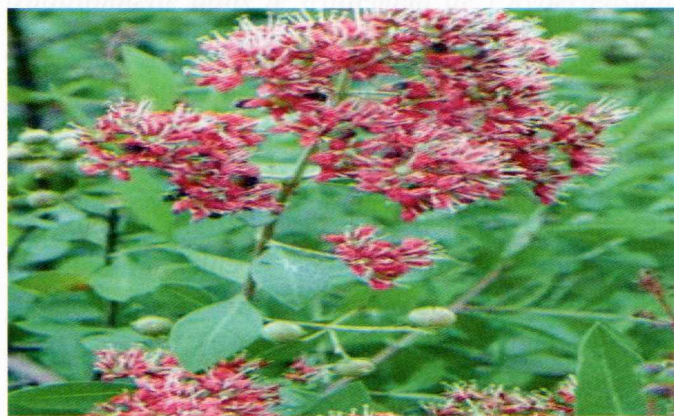
Partie utilisée : La plante

Les effets hypotenseurs de l'extrait aqueux de Marrubium vulgare L. et de Foeniculum vulgare L. ont été étudiés chez des rats spontanément hypertendus) RSH (et chez des rats Wistar-Kyoto normo tendus) WKY. (L'administration orale d'extrait de Marrubium ou de Foeniculum a abaissé la pression artérielle systolique des RSH mais pas des WKY. Chez les RSH, le traitement par Foeniculum a augmenté l'excrétion d'eau, de sodium et de potassium mais ceci n'a pas été observé avec Marrubium. Ex vivo aussi bien qu'in vitro, l'extrait de Marrubium a inhibé les réponses contractiles de l'aorte de rat à la noradrénaline et au KCl 100) mM. (L'inhibition était plus grande sur l'aorte des RSH par rapport à celle de WKY. Les effets vasculaires de l'extrait de Foeniculum étaient moins prononcés que ceux de Marrubium et étaient bloqués par la N-nitro-L-arginine. Ces résultats indiquent que l'activité hypotensive des extraits de Marrubium et Foeniculum semble être médiée par différentes voies: Foeniculum semble agir principalement comme un diurétique et un natriurétique tandis que Marrubium a montré une activité relaxante vasculaire¹⁵).

Une autre étude a permis de comparer l'effet d'un traitement de 10 semaines avec de l'amlodipine et celui d'un extrait aqueux de Marrubium et ce sur la pression artérielle systolique (PAS), mais également, sur le remodelage cardiovasculaire et la relaxation

vasculaire chez des rats spontanément hypertendus (RSH). Les deux traitements ont entraîné une diminution similaire de la PAS. Le traitement à l'amlodipine a réduit le poids du ventricule gauche, de l'artère aortique et mésentérique. Le traitement au marrubium a eu un effet antihypertrophique significatif sur l'aorte seulement. La relaxation à l'acétylcholine (ACh) de l'artère mésentérique a été améliorée par Marrubium mais pas par l'amlodipine. Ces résultats démontrent que, en plus de son effet antihypertenseur, l'extrait aqueux de Marrubium améliore la fonction endothéliale altérée chez les RSH. (6)

4) *Lawsonia inermis* L.



Henné

Lythraceae

Henna حنة

Partie utilisée : feuilles.

Remarque : aucune étude relative à l'activité anti hypertensive

5) *Olea europaea* L.



Olivier

Famille : Oleaceae

Nom vernaculaire : Zitouna

زيتونة

Partie utilisée : Les feuilles.

Un auteur (8) rappelle que le fruit de l'olivier, est utilisé pour son huile, un nutriment aux effets bénéfiques éprouvés. L'huile d'olive vierge, joue un rôle majeur dans l'alimentation méditerranéenne. La source de ses effets sur la santé sont les biophénols et les squalènes) oléocanthal, tyrosol, hydroxytyrosol, oleuropéine (qu'il contient. Ces composés fournissent une activité antioxydante exceptionnelle, en éliminant les composés nocifs du corps. L'acide oléique, un acide gras insaturé, a démontré un effet significatif dans la prévention des maladies malignes telles que le cancer du côlon et le cancer du sein. Les bio phénols de l'huile d'olive suppriment avec succès la synthèse de LDL, une lipoprotéine cruciale dans le développement des maladies cardiovasculaires, et ce en réduisant la pression artérielle et le développement de plaques athérosclérotiques(8).

Des auteurs ont étudié l'effet d'un extrait brut hydro-méthanolique des fruits d'olivier) OeF.Cr (chez des rats anesthésiés et le mécanisme possible de cet effet a été élucidé en utilisant des préparations cardiovasculaires isolées. En effet l'administration intraveineuse d'OeF.Cr 30-100) mg / kg, (a provoqué une chute dose-dépendante de la pression artérielle chez des rats anesthésiés normo tendus. Cet effet est resté inchangé chez les animaux atropinisés. Les études in vitro, sur les oreillettes de cobaye et des préparations aortiques de lapin suggèrent un blocage des canaux calciques) BCC. (L'effet de BCC a été confirmé par le prétraitement des préparations vasculaires avec OeF.Cr effet similaire à celui du verapamil. L'auteur conclut que l'effet sur la pression artérielle de la préparation utilisée est médiée par un BCC, justifiant son utilisation dans l'hypertension (9)

Dans un autre travail, l'objectif était d'étudier les effets cardiovasculaires du Pres Phytum (®), une formulation nutraceutique contenant un mélange d'un extrait de feuilles de *Olea europaea* L. (Oe) et d'un extrait de fleurs d'*Hybiscus sabdariffa* L. (Hs). Les effets cardiovasculaires ont été évalués à l'aide d'oreillettes de cochon d'Inde et d'aorte. Les effets du Pres Phytum sur la contractilité musculaire lisse spontanée, gastro-intestinale, urinaire et respiratoire ont été évalués. Pres Phytum



exerce un effet vasorelaxant ($IC_{50} = 2,38 \text{ mg/mL}$) et un effet chronotrope négatif ($IC_{50} = 1,04 \text{ mg/mL}$) à des concentrations inférieures à celles produisant des altérations de la contractilité spontanée du muscle lisse des autres organes. Ces données expérimentales suggèrent une utilisation nutraceutique possible de ce complément alimentaire pour la prise en charge de l'hypertension préclinique (13)

Dans une revue, les auteurs rappellent que l'activité biologique des polyphénols est fortement liée à leur propriété antioxydante. Les auteurs se sont concentrés sur les polyphénols de l'huile d'olive dans le contexte de leurs activités biologiques.

Ils rappellent que la médecine conventionnelle et la phytothérapie utilisent des extraits de feuilles d'olivier pour traiter et prévenir l'hypertension ou comme diurétique. De nombreuses études ont montré que l'extrait de feuilles d'olivier est capable d'abaisser la pression artérielle. En clinique des études incluant des patients atteints d'hypertension de premier degré traités à l'extrait de feuille d'olivier, ont vu leur pression artérielle abaissée. Des doses deux fois par jour de 500 mg (1 g / jour) d'extrait de feuilles d'olivier était aussi efficace qu'un médicament alternatif, généralement prescrit dans le but d'abaisser la pression artérielle. (10)

Une autre étude s'est intéressé au type de graisse dans l'alimentation, responsable des changements spécifiques dans le microbiote intestinal (MI). Dans ce contexte, l'huile d'olive vierge extra (HOVE) s'est révélée bénéfique pour la pression artérielle et pour produire des effets sur le MI. Pour analyser la relation de cause à effet entre les changements microbiens intestinaux et la pression artérielle, Les auteurs ont étudié l'effet de l'HOVE sur le microbiote fécal et les niveaux de pression artérielle systolique (PAS) chez des rats spontanément hypertendus (RSH). Les RSH ont été nourris soit par un régime enrichi en HOVE, soit par un régime standard pour une période de 12 semaines. À la fin de la période expérimentale, les profils microbiens dans les fèces ont été étudiés dans les deux groupes en utilisant la PCR en temps réel. Les résultats suggèrent une augmentation de la diversité microbienne des fèces des animaux nourris au régime HOVE. Ces résultats établissent un lien étroit entre le profil du MI chez les RSH alimentés par un régime enrichi en HOVE

et les niveaux inférieurs de PAS observés chez ces animaux à la fin de la période d'alimentation. (11)

6) *Punica granatum* L.



Grenadier

Famille : Punicaceae

Nom vernaculaire : Romman رمان

Partie utilisée : le fruit au goût acide.

La grenade) *Punica granatum*, (un fruit riche en polyphénols, a été suggérée réduire le risque cardiovasculaire en raison de sa propriété antioxydante. Peu d'études sur la pression artérielle et / ou l'état du poids corporel ont été menées chez des sujets humains. Dans ce qui suit, l'effet d'un extrait de grenade) EG (a été étudié, sur la pression artérielle et les mesures anthropométriques chez des adultes sans maladie symptomatique. Au total, cinquante-cinq participants se sont inscrits à un essai clinique randomisé, en double aveugle contre placebo, où ils ont été assignés à des gélules de EG ou à des gélules placebo pendant 8 semaines. La pression artérielle, a été mesurée au départ, ensuite semaine 4 et enfin semaine 8. Les résultats ont montré une diminution significative de la tension diastolique après 8 semaines, alors que la diminution de la pression artérielle systolique n'était pas statistiquement significative. Les résultats suggèrent que l'EP peut réduire la tension artérielle et éventuellement prévenir l'hypertension dans la population normotendue. (16)

Plusieurs autres études ont suggéré que le jus de grenade peut exercer des effets, antihypertenseurs. En effet le jus de grenade est riche en polyphénols à haute capacité antioxydante.. Des auteurs (15) ont

réalisé une revue et méta-analyse systématique des données disponibles provenant d'essais randomisés, contrôlés par placebo portant sur les effets de la consommation de jus de grenade sur la pression artérielle (PA). Une recherche documentaire complète sur Medline et Scopus a été réalisée pour identifier les publications éligibles. Une méta-analyse des études admissibles a été réalisée en utilisant un modèle à effets aléatoires. La synthèse des données quantitatives de 14 publications a montré des réductions significatives à la fois de la pression systolique que diastolique après consommation de jus de grenade. Cette méta-analyse suggère des avantages constants de la consommation de jus de grenade sur la pression artérielle.

D'autres auteurs (2) ont passé en revue les propriétés anti-hypertensives des différentes parties de la grenade telles que le jus de grenade, les pelures de grenade, l'huile des graines, l'extrait de fruit, ainsi que les mécanismes et les principes actifs de ces effets. Cette revue a été effectuée dans PubMed, Science Direct et Scopus depuis leur création jusqu'au 4 mai 2015. Des études sur des humains, des animaux et des études in vitro sur les effets anti-hypertenseurs de la grenade ont été incluses dans la recherche.

Les résultats provenant d'études animales et cliniques ont montré que le jus de grenade peut réduire la pression artérielle à court terme et à long terme. Ces effets sont accompagnés d'activité antioxydante et anti-athérosclérose. Les effets antihypertenseurs (PAS et PAD) ont été rapportés pour le jus de grenade et l'huile de graines.

Dans un autre essai (1) sur 13 hommes hypertendus âgés de 39 à 68 ans, l'auteur a examiné les effets aigus de la consommation de jus de grenade sur la pression artérielle et les marqueurs de la fonction endothéliale.

Les sujets inclus ont été assignés à boire le jus de grenade (150 ml / jour) après un jeûne de 12 heures. La pression sanguine systolique (PAS) et diastolique (PAD) ont été mesurées au départ et 4 à 6 heures après la consommation de jus.

L'essai a montré une réduction significative à la fois de la PAS et de la PAD.

Une autre étude (14), rapporte que l'administration sous-cutanée aiguë de l'angiotensine II (Ang II) provoque une élévation de la pression sanguine chez les rats Wistar diabétiques. Les résultats

suggèrent que le jus de grenade pourrait prévenir le développement de l'hypertension artérielle induite par l'Ang II chez les rats diabétiques.

Un autre auteur (3) a effectué un essai sur 10 patients. Ces derniers ont reçu une supplémentation en jus de grenade pendant un an et cinq d'entre eux ont continué jusqu'à 3 ans. Des échantillons de sang ont été prélevés avant le traitement et pendant la consommation de jus de grenade. Dans le groupe témoin qui n'a pas consommé de jus, l'épaisseur intima-média carotidienne (IMT) a augmenté de 9% pendant 1 an, tandis que la consommation de Jus a entraîné une réduction significative de l'IMT, jusqu'à 30%, après 1 an. La pression artérielle systolique a été réduite de 12% après 1 an de consommation de jus de grenade et n'a pas été réduite davantage au cours des 3 années de consommation du même jus. Les effets sur la pression artérielle pourraient être liés aux puissantes propriétés antioxydantes des polyphénols du jus de grenade.

7) *Persica vulgaris* Mill.



Pêcher

Famille : Rosaceae

Nom vernaculaire : Khoukh خوخ

Partie utilisée : feuilles.

Une étude pilote croisée randomisée au sein d'un groupe de six volontaires de sexe féminin en bonne santé a été menée. Les interventions consistaient en un massage du pied de 20 minutes et un massage facial de 20 minutes à l'aide d'une huile à base de noyaux de pêche. Une chute de pression artérielle systolique de 8,5 mmHg a été enregistrée immédiatement après le massage facial, par rapport à celle de 1 mmHg enregistrée après le massage des pieds. Les deux traitements ont été tout aussi efficaces pour réduire les niveaux subjectifs de vigilance pendant les interventions(4)

(La suite dans le prochain numéro)



Références

- 1) Asgary S, Keshvari M, Sahebkar A, Hashemi M, Rafieian-Kopaei M
Clinical investigation of the acute effects of pomegranate juice on blood pressure and endothelial function in hypertensive individuals.
ARYA Atheroscler. 2013 Nov;9(6):326-31.
- 2) Asgary S, Keshvari M, Sahebkar A, Sarrafzadegan N
Pomegranate Consumption and Blood Pressure: A Review.
Curr Pharm Des. 2017;23(7):1042-1050.
- 3) Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld L, Volkova N, Presser D, Attias J, Liker H, Hayek T.
Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation.
Clin Nutr. 2004 Jun;23(3):423-33.
- 4) Ejindu A.
The effects of foot and facial massage on sleep induction, blood pressure, pulse and respiratory rate: crossover pilot study.
Complement Ther Clin Pract. 2007 Nov;13(4):266-75.
- 5) El Bardai S, Lyoussi B, Wibo M, Morel N
Pharmacological evidence of hypotensive activity of Marrubium vulgare and Foeniculum vulgare in spontaneously hypertensive rat.
Clin Exp Hypertens. 2001 May;23(4):329-43
- 6) El Bardai S, Lyoussi B, Wibo M, Morel N
Comparative study of the antihypertensive activity of Marrubium vulgare and of the dihydropyridine calcium antagonist amlodipine in spontaneously hypertensive rat.
Clin Exp Hypertens. 2004 Aug;26(6):465-74.
- 7) El-Hilaly J, Lyoussi B, Wibo M, Morel N
Vasorelaxant effect of the aqueous extract of Ajuga reptans in rat aorta.
J Ethnopharmacol. 2004 Jul;93(1):69-74.
- 8) Fistić I, Situm M, Bulat V, Hapčin M, Fistić N, Verbanac D
Olive oil biophenols and women's health.
Med Glas (Zenica). 2012 Feb;9(1):1-9.
- 9) Gilani AH, Khan AU, Shah AJ, Connor J, Jabeen Q.
Blood pressure lowering effect of olive is mediated through calcium channel blockade.
Int J Food Sci Nutr. 2005 Dec;56(8):613-20
- 10) Gorzynik-Debicka M, Przychodzen P, Cappello F, Kuban-Jankowska A, Marino Gammazza A, Knap N, Wozniak M, Gorska-Ponikowska M.
Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols.
Int J Mol Sci. 2018 Feb 28;19(3).
- 11) Hidalgo M, Prieto I, Abriouel H, Villarejo AB, Ramírez-Sánchez M, Cobo A, Benomar N, Gálvez A, Martínez-Cañamero M.
Changes in Gut Microbiota Linked to a Reduction in Systolic Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats Fed an Extra Virgin Olive Oil-Enriched Diet.
Plant Foods Hum Nutr. 2018 Mar;73(1):1-6.
- 12) Joukar S, Ebrahimi S, Khazaei M, Bashiri A, Shakibi MR, Naderi V, Shahouzehi B, Alasvand M.
Co-administration of walnut (Juglans regia) prevents systemic hypertension induced by long-term use of dexamethasone: a promising strategy for steroid consumers.
Pharm Biol. 2017 Dec;55(1):184-189.
- 13) Micucci M, Angeletti A, Cont M, Corazza I, Aldini R, Donadio E, Chiarini A, Budriesi R.



Hibiscus Sabdariffa L. Flowers and Olea Europea L. Leaves Extract-

Based Formulation for Hypertension Care: In Vitro Efficacy and

Toxicological Profile.

J Med Food. 2016 May;19(5):504-12

14) Mohan M, Waghulde H, Kasture S

Effect of pomegranate juice on Angiotensin II-induced hypertension in

diabetic Wistar rats.

Phytother Res. 2010 Jun;24 Suppl 2:S196-203

15) Sahebkar A, Ferri C, Giorgini P, Bo S, Nachtigal P, Grassi D.

Effects of pomegranate juice on blood pressure: A systematic review and

meta-analysis of randomized controlled trials.

Pharmacol Res. 2017 Jan;115:149-161.

16) Stockton A, Farhat G, McDougall GJ, Al-Dujaili EAS.

Effect of pomegranate extract on blood pressure and anthropometry in

adults: a double-blind placebo-controlled randomised clinical trial.

J Nutr Sci. 2017 Aug 9;6:e39.

17) STROER WF.

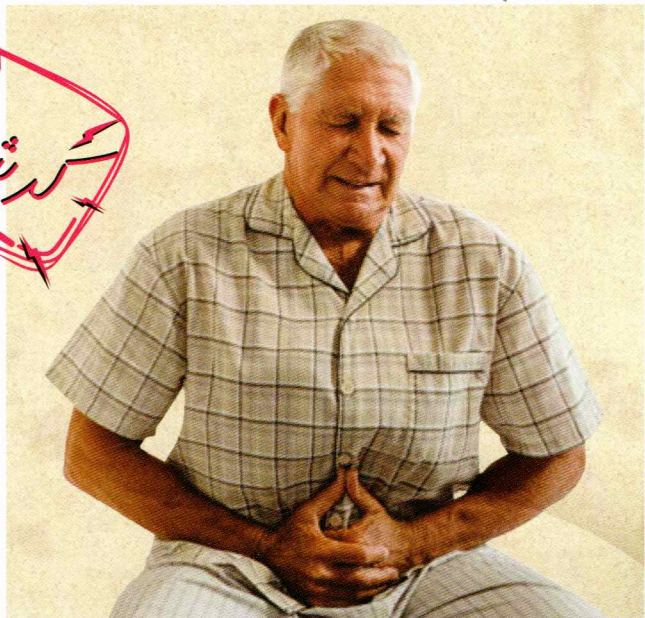
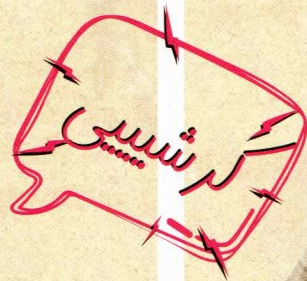
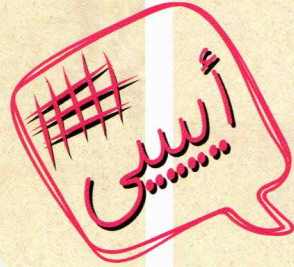
On the mechanism of the hypotensive action of the extract of Juglans

regia L.

Acta Physiol Pharmacol Neerl. 1956 J



Quand les **Spasmes** vous mettent dans tous vos états



La solution est
Novasfon[®]

الصيدلانية



التونسية

1968 - 2018 خمسينية الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

في هذا العدد :

النباتات المستعملة
في الطب الشعبي التونسي
في إرتفاع ضغط الدم
(الجزأ الثاني)

مجلة تصدرها كل ثلاثة أشهر الجمعية التونسية للعلوم الصيدلانية

www.sciencespharmaceutiques.org.tn

عدد 148 - سبتمبر 2018